

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. ALEXIS-CARREL

---

Année 1979 - N° 443

**TRAITEMENT DES TUMEURS GERMINALES  
DU TESTICULE  
DE TYPE NON SEMINOMATEUX.**

**(A propos de 70 cas traités  
au Centre Léon-Bérard entre 1960 et 1976).**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON  
et soutenue publiquement le 21 Novembre 1979  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marian DEVONEC

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

né le 11 Décembre 1948

à LYON 4<sup>e</sup> (Rhône)



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554215\\_0030](https://archive.org/details/IA41554215_0030)





UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. ALEXIS-CARREL

---

Année 1979 - N°

**TRAITEMENT DES TUMEURS GERMINALES  
DU TESTICULE  
DE TYPE NON SEMINOMATEUX.**

**(A propos de 70 cas traités  
au Centre Léon-Bérard entre 1960 et 1976).**

**THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Novembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Marian DEVONEC**

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

né le 11 Décembre 1948

à LYON 4° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

A. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1935 - 36

TRAITEMENT DES TUMEURS GERMINALES  
DU TESTICULE  
DE TYPE NON SEMINOMATEUX.

(A propos de 70 cas traités  
au Centre Léon-Bérard entre 1930 et 1936).



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Novembre 1935  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MARJAN DEVONEC

(Né le 11 Décembre 1908)

à LYON 4<sup>e</sup> (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. Salle

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. des Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT



## ERRATA

- Plan                    lire PREMIERE PARTIE
- Bases théoriques de l'origine commune des séminomes
- Page 5 - § 4            Le succès obtenu ....., la triple association Actinomycine D - Chlorambucil - Methotrexate, qui donne de meilleurs résultats.
- Page 6 - § 5            En effet, chaque étape de l'embryogénèse....
- Page 7 - § 3            Une fois libérées ....., et donc capables de se transformer ...
- Page 11 - § 4           Plus de 85 % des décès ..... passé ce délai de deux ans.
- Page 14 - § 1           Les histogénèses du testicule et de l'ovaire étant similaires à bien des égards,....
- Page 19 -  
en bas de page       lire, l'une au niveau de la bifurcation aortique
- Page 20 -§ 2           Tous les ganglions prélevés ..... le ou les types histologiques présent(s)...
- Page 22  
en bas de page       Associée à un tératome....
- Page 24 - § b           Chez l'homme. On peut rappeler..... exposition différente à des carcinogènes environnementaux inconnus.
- Page 28 - § 1           L'incidence des différents types ..... savoir si ces différences...
- Page 32 - § 1           Elle se compose .... sensibilité de l'ordre de 0,5 nanogramme/ml
- § 2           Une élévation du taux sanguin ... 8 % des tumeurs autres .....



|                           |                                                                                                                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Page 33 - § 1             | <u>Mis</u> à part les tumeurs du testicules, ...                                                                                                        |
| § 3                       | La variation des résultats ..... techniques de dosage <u>différentes</u> ;                                                                              |
| Page 34 - § b             | Amélioration de <u>l'évaluation</u> du stade ...                                                                                                        |
| § c                       | ... ou ayant <u>régressé</u> spontanément,...                                                                                                           |
| Page 36 - § 1             | Testostérone : ... un taux normal de testostérone associé à un taux élevé d'HCG <u>pourrait</u> s'expliquer, ...                                        |
| Page 38 - § 2             | Le rapport variable ..... entre le nombre de <u>stades</u> I et le nombre de stades II                                                                  |
| Page 41 -                 | STADE I - D : orchidopexie ou biopsie ou <u>autre</u> geste inguinal .....                                                                              |
| Page 47 - § 2             | a) tumeur testiculaire druite : dissection des faces antérieure, <u>latérales</u> externe, <u>interne</u> et postérieure de la veine cave inférieure... |
| Page 51 - § 1             | <u>La</u> seule approche                                                                                                                                |
| § 4                       | <u>L'orchidectomie</u> est le geste thérapeutique unanimement admis ...                                                                                 |
| § 5                       | <u>L'orchidectomie</u> , correctement réalisée,....                                                                                                     |
| § 6                       | augmentent le risque de récurrence locale <u>et</u> probablement de dissémination à distance.                                                           |
| Page 52 - § 4             | Un taux de guérison <u>approchant</u> 100 %.                                                                                                            |
| Page 55<br>en bas de page | ..., l'extension du curage à la région inguinale ne se fera qu'en présence de métastases cliniquement décelables.                                       |
| Page 57                   | Bien que <u>sujets</u> à ces critiques, ...                                                                                                             |
| Page 59 - § e             | ... un traitement locorégional et <u>systémique</u> efficace....                                                                                        |
| Page 62 - § 2             | ... tests dynamiques d'exploration <u>fonctionnelle</u> pulmonaire.                                                                                     |
| Page 65 - § I             | Les possibilités thérapeutiques offertes ... et de ce fait, <u>devraient</u> contribuer à augmenter...                                                  |
| § II                      | <u>Complications</u> de paroi.                                                                                                                          |
| Page 69 - § II            | Taille <u>inférieure</u> ...                                                                                                                            |



- Page 70 - § 1 ... à l'exception d'un nodule résiduel isolé,...
- § 2 ... le PVB (Cisplatine + Vinblastine + Bléomycine).
- Page 72 - VAB III : . deux inductions séparées  
. doses importantes de CDDP  
. doses importantes de Cyclophosphamide  
L'analyse récente .... diminution du nombre de récidives dans le groupe des réponses complètes égal à 28 %.  
L'exérèse chirurgicale .... porte le taux de rémission...
- Page 74 - II - D : diagnostic macroscopique non résécable  
Chimiothérapie VAB VI
- Page 81 - § 3 . Actinomycine D : 500  $\gamma$  / jour  
En cas de récurrence... ont été prescrites.
- Page 83 - § II TAUX DE SURVIE A TROIS ANS EN FONCTION DU TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE ET DU STADE.
- § III Tératocarcinome au lieu de tératome
- Page 86 - § 6 .... population masculine à quelques exceptions près, étant donné qu'elle présente l'énorme avantage
- Page 87 - § 3 L'initiation ..... chez tout homme jeune en âge d'activités militaires...
- § 4 L'expérience clinique..... insensible à 15 jours de thérapeutique anti-infectieuse ...
- Page 88 - § 3 Tout chirurgien généraliste ...avant toute exploration chirurgicale  
§ 4 10 % des diagnostics ayant été faits
- Page 89 - § 1 La réticence naturelle ..., avec laquelle le sort de la gonade féminine ...
- § 3 La révision des coupes ..... à l'extérieur d'un grand centre ...
- Page 90 - § 2 Le nombre important d'opérateurs ... l'usage de deux techniques dans cette série, le plus grand nombre de "Chevassu modifié" traduisant....
- § 3 Le risque important .... ne peut être présenté...



- Page 91 - § 3      66 % (10/15) seulement des stades I ...Le taux de survie à trois ans  
dans les stades I...  
..., les 66 % de cette série impliquent....
- Page 92 - § 1      ...restés incontrôlés en l'absence de chimiothérapie.....  
- § 2      Ces deux patients, entre autres, .....  
- § 3      L'état des connaissances en chimiothérapie ... ne permettant pas ...  
par son importance numérique entre autres
- Page 94 -      Actinomycine D      500 µ
- Page 97 -      Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
- § 3      . de poser le diagnostic de tumeur du testicule à un stade infraclinique  
où le diagnostic de récidence ...  
... devant des taux sériques élevés
- Page 98 - § 5      La difficulté à définir..... l'usage varié de la chimiothérapie ....  
- § 6      L'efficacité croissante de la chimiothérapie ....., chaque école essaye  
..... avec le meilleur rapport efficacité/toxicité.
- Page 99 - § 1      Les résultats sont, à trois ans, .... le meilleur rapport efficacité/  
morbidity ....  
- § III      Toutefois, dont la répétition s'avère indispensable
- Page 100 - § IV      1. Jusqu'ici, .... a permis cette nette progression  
2. Aujourd'hui, ..... apportera une réponse valable....



A propos de l'évolution du traitement des tumeurs  
germinales du Testicule de type non séminomateux

"Plus besoin d'arsenic ou d'écraser le crabe,  
Puisque l'extraire de l'eau suffit à le tuer;  
S'il reste toujours vrai qu'on puisse se faire pincer,  
L'art consiste à savoir quand , comment l'en tirer."

Marian Devonec, New York, Automne 79



RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE LA  
FACULTE ALEXIS CARREL

1er CYCLE :

Anatomie : M. le Professeur BOUCHET Alain  
Biologie : M. le Professeur GIROD Christian  
Chimie-Biochimie : M. le Docteur NOFRE, Maître de Conférences Agrégé  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M. le Professeur GIROD Christian  
Mathématiques-Statistiques : M. le Professeur SITE Jean  
Physiologie : M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé  
M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé  
Physique-Biochimie : M. le Professeur BERGER Michel  
Psychologie Médicale : M. le Professeur GUYOTAT Jean  
Sciences Sociales et Economie Médicale : M. le Professeur ROCHE Louis

2ème CYCLE :

Anatomie Pathologique : M. le Professeur TOMMASI Michel  
M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé  
Bactériologie : M. le Professeur FLEURETTE Jean  
Cardiologie : M. le Professeur GONIN André  
M. le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre  
Chirurgie cardiaque :  
Chirurgie digestive : M. le Professeur MAILLET Paul  
Chirurgie infantile : M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences Agrégé  
Chirurgie osseuse-Orthopédique : M. le Professeur de MOURGUES Georges  
M. le Docteur COMTET Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé.  
Dermatologie : M. le Docteur PERROT Henri, Maître de Conférences Agrégé  
Endocrinologie : M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé  
Gastro-Entérologie : M. le Docteur DESCOS Louis, Maître de Conférences Agrégé  
Génétique Générale : M. le Professeur HERMIER Michel  
Gynécologie : M. le Professeur ROCHET Yves  
M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé  
Hygiène : M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé  
Maladies infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce  
Maladies du Sang : M. le Professeur REVOL Louis  
Médecine expérimentale : M. le Professeur MORNEX René  
Médecine Légale : M. le Professeur ROCHE Louis  
Médecine du Travail : M. le Professeur BOURRET Jacques  
Néphrologie : M. le Professeur FRANCOIS Bernard  
Neuro-Chirurgie : M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé  
M. le Docteur DERUTY Robert, Maître de Conférences Agrégé.



Neurologie : M. le Professeur DEVIC Michel  
M. le Docteur TROUILLAS Paul, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique : M. le Professeur GARMIER René

Ophthalmologie : M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT Maurice

Oto-Rhino-Laryngologie : M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie : M. le Docteur BATTESTI M. Rose, Chef de Travaux

Pédiatrie : M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie : M. le Docteur EVREUX Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-Phtisiologie : M. le Professeur TOURAIN Roger  
M. le Docteur BERNARD Jean-Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie : M. le Professeur GUYOTAT Jean  
M. le Docteur MARIE-CARDINE Michel, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie : M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé  
M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie : M. le Professeur MEUNIER Pierre

Séméiologie Chirurgicale : M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie Médicale : M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie : M. le Professeur DUMAS Pierre

Thérapeutique, Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle : M. le Docteur EYSSETTE Michel,  
Maître de Conférences Agrégé.

Traumatologie, chirurgie générale : M. le Docteur SPAY, Maître de Conférences Agrégé  
M. le Docteur TISSOT, Maître de Conférences Agrégé.

Urgence-Réanimation : M. le Professeur DELEUZE Raymond  
Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie : M. le Docteur PERRIN Paul.

\* \* \*



EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur M. MAYER

Monsieur le Professeur J.P. ARCHIMBAUD

Monsieur le Professeur Agrégé L. DURAND

Monsieur le Professeur Agrégé J.M. DUBERNARD

Madame le Docteur M. BRUNAT-MENTIGNY



A SIMONE

A EVE et JULIAN, nos enfants

A mes parents et mes beaux-parents

A la mémoire de mes grands-parents

A JEAN, STANISLAS et CHRISTINA, mes frères et soeur .

A ma famille

A mes amis



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. MAYER

Directeur du deuxième centre anticancéreux de France,  
chef du service de chirurgie de ce centre, nous rendons  
hommage à l'étendue des connaissances et au brio chirur-  
gical de ce travailleur infatigable, dont le contact  
franc et direct cache en fait une personnalité altruiste,  
rapidement attachante.

Nous le remercions de l'enseignement dont nous avons  
bénéficié au cours d'un semestre d'internat effectué dans  
son service et sommes très sensible à l'honneur qu'il nous  
fait en assurant la présidence de notre thèse.



A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J.P. ARCHIMBAUD

Ouvert aux techniques nouvelles et dénué de tout esprit de caste, nous lui sommes aussi tout particulièrement reconnaissant d'un enseignement quotidien, riche d'une longue expérience et dont la plénitude est assurée par une culture littéraire appréciée. Qu'il soit assuré de tout notre respect.

Monsieur le Professeur Agrégé L. DURAND

Nous regrettons que les circonstances des choix de nos semestres d'internat ne nous aient pas permis de bénéficier plus largement de son enseignement.

Nous le remercions pour son accueil et l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé J.M. DUBERNARD

Promoteur audacieux, travailleur passionné, chef exigeant parfois jusqu'à l'extrême, mais toujours profondément humain, une foule de qualificatifs se pressent pour tenter de définir celui qui anime avec ferveur l'équipe dans laquelle nous sommes fier de continuer à travailler.

Nous le remercions de la lucidité bienveillante avec laquelle il nous a guidé jusqu'ici et lui renouvelons notre fidèle attachement.

Madame le Docteur M. BRUNAT-MENTIGNY

Efficacité discrète, amour de son travail et des enfants qu'elle soigne, traduisent des qualités professionnelles et humaines admirables.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profond respect.



A MESSIEURS LES PROFESSEURS W.F. WHITMORE

ET M.R. MELAMED

Que ces deux maîtres prestigieux trouvent modestement exprimés ici, l'admiration, la reconnaissance et le respect d'un élève qu'ils ont profondément marqué au cours d'une année qui lui a paru trop brève.



A MONSIEUR LE DOCTEUR H. LONG

Nous avons décidé de notre orientation urologique à ses côtés, devant tant de rigueur, d'honnêteté et de goût pour le travail soigné.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueux dévouement.

A MESSIEURS LES DOCTEURS R. BLONDET et P. ZLATOFF

Nous les remercions pour l'aide qu'il nous ont apportée au cours de la réalisation de ce travail.



## A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

### Externat

Monsieur le Médecin-Colonel FREYRIA  
Monsieur le Professeur J. FRANCILLON  
Monsieur le Docteur A. BECACHE  
Monsieur le Professeur R. FROMENT  
Monsieur le Professeur Y. ROCHET  
Monsieur le Professeur J.J. VIALA

### Stage hospitalier de fin d'études

Monsieur le Docteur FULCHIRON

### Internat

Monsieur le Professeur A. NOTTER  
Monsieur le Docteur P. HALLONET  
Monsieur le Professeur F. CHARVET  
Monsieur le Professeur P. MAGNIN  
Monsieur le Professeur H. LIARAS  
Monsieur le Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT  
Monsieur le Professeur A. BOUCHET  
Monsieur le Professeur Agrégé A. MORIN  
Monsieur le Docteur H. LONG  
Monsieur le Professeur J. JAUBERT DE BEAUJEU  
Monsieur le Professeur P. MOLLARD  
Monsieur le Professeur J. PERRIN  
Monsieur le Professeur J.P. ARCHIMBAUD  
Monsieur le Professeur Agrégé J.M. DUBERNARD  
Monsieur le Professeur M. MAYER

### Post-Internat

Monsieur le Professeur W.F. WHITMORE  
Monsieur le Professeur M.R. MELAMED

du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York



## P L A N

|                         |   |
|-------------------------|---|
| NOTE PRELIMINAIRE ..... | 1 |
|-------------------------|---|

### PREMIER PARTIE

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                                         | 3  |
| HISTORIQUE .....                                                                           | 4  |
| HISTOGENESE .....                                                                          | 6  |
| I - Généralités                                                                            |    |
| II - Classification histogénétique                                                         |    |
| III- Bases théoriques de l'origine commune des séminome<br>et des carcinomes embryonnaires |    |
| PATHOGENIE ET HISTOIRE NATURELLE .....                                                     | 11 |
| ANATOMOPATHOLOGIE .....                                                                    | 14 |
| I - Généralités                                                                            |    |
| II - Tumeur primitive                                                                      |    |
| III - Métastases                                                                           |    |
| ETIOLOGIE .....                                                                            | 23 |
| I - Facteurs congénitaux                                                                   |    |
| II - Facteurs acquis                                                                       |    |
| EPIDEMIOLOGIE .....                                                                        | 26 |
| CLINIQUE .....                                                                             | 29 |
| . SYMPTOMATOLOGIE                                                                          |    |
| . EXAMEN CLINIQUE                                                                          |    |
| . BILAN BIOLOGIQUE                                                                         |    |
| I - Marqueurs tumoraux                                                                     |    |
| II - Dosages endocrinologiques                                                             |    |
| . BILAN RADIOLOGIQUE                                                                       |    |
| . STADES CLINIQUES                                                                         |    |
| . STADES ANATOMOPATHOLOGIQUES                                                              |    |



|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| TRAITEMENT CHIRURGICAL .....                   | 44 |
| . INTRODUCTION                                 |    |
| . RAPPEL ANATOMIQUE                            |    |
| . TECHNIQUES CHIRURGICALES                     |    |
| I - limites de l'exérèse                       |    |
| II - Voies d'abord                             |    |
| . INDICATIONS CHIRURGICALES ET LEUR DISCUSSION |    |
| - Stade I                                      |    |
| - Stade II                                     |    |
| 1 - principes                                  |    |
| 2 - techniques chirurgicales                   |    |
| 3 - résultats                                  |    |
| 4 - conclusion stade I et II                   |    |
| - Stade III                                    |    |
| . COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES               |    |

|                      |    |
|----------------------|----|
| CHIMIOThERAPIE ..... | 68 |
|----------------------|----|

- . STADE I
- . STADE II
- . STADE II DE MAUVAIS PRONOSTIC ET STADE III

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| PROTOCOLES THERAPEUTIQUES DU M.S.K.C.C. .... | 74 |
|----------------------------------------------|----|

## DEUXIEME PARTIE

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| MATERIELS ET METHODES .....                  | 78 |
| RESULTATS .....                              | 83 |
| DISCUSSION .....                             | 86 |
| PROTOCOLE ACTUEL DU CENTRE LEON BERARD ..... | 94 |

|                          |    |
|--------------------------|----|
| <u>CONCLUSIONS</u> ..... | 96 |
|--------------------------|----|



## NOTE PRELIMINAIRE

L'exposé se compose de deux parties qui rendent compte d'expériences vécues dans deux centres différents :

- la première partie est un résumé des idées actuelles développées dans la littérature consacrée aux tumeurs germinales du testicule de type non séminomateux et tout particulièrement de celles qui nous ont été enseignées au cours de l'année 1978-1979 dans le service de Monsieur le Professeur WHITMORE au MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER de NEW-YORK (MSKCC).

- la deuxième partie rapporte l'expérience du CENTRE LEON BERARD de LYON ; à l'issue d'un semestre d'internat effectué dans son service en 1978, Monsieur le Professeur MAYER nous a confié la présentation des résultats du Centre qu'il dirige.



PREMIERE PARTIE

---



## I N T R O D U C T I O N

Les tumeurs testiculaires représentent seulement 2 % des cancers survenant chez l'homme.

I - Cette rareté contraste avec l'intérêt considérable que biologistes, anatomo-pathologistes, cliniciens leur ont attaché comme en témoigne une littérature disproportionnée avec leur incidence et leur importance cliniques.

1°/ les tumeurs germinales ne font pas que reproduire le phénomène de la croissance maligne, elles sont capables de se différencier en tissu bénin et sont les premières chez qui on a pu reproduire expérimentalement cette transformation bénigne (109) (112).

2°/ les études expérimentales qui leur ont été consacrées ont permis d'illustrer le parallélisme entre ontogénèse et carcinogénèse, et de souligner l'importance de la régulation de l'expression génétique jouée dans les deux.

3°/ la cellule néoplasique serait toujours sensible aux facteurs régulant la différenciation ; l'induction de cette différenciation apparaissant alors comme solution thérapeutique.

II - Cette rareté explique malheureusement la difficulté d'un seul centre médical à acquérir une expérience solide dans ce domaine.

- trop souvent les publications font état de séries péniblement constituées à l'aide de patients traités sur une période de 20, parfois 30 ans.

- les changements de classification anatomo-pathologique, de stadification, de techniques chirurgicales, de techniques radiothérapeutiques et finalement l'introduction de la chimiothérapie n'ont fait qu'augmenter la confusion.

- toute comparaison de traitements prescrits à des époques différentes dans des séries rétrospectives non randomisées n'a que peu de valeur.



## HISTORIQUE

L'orchidectomie isolée est longtemps restée la seule méthode thérapeutique des cancers du testicule. Les premières exérèses de ganglions métastatiques développés à partir d'une tumeur testiculaire sont réalisées en 1895 par BERGMAN, STAENGER, BLAND SUTTON (21), qui pratiquent après orchidectomie l'exérèse de volumineuses métastases ganglionnaires abdominales, puis en 1897 par STINSON qui pratique une castration avec une ligature haute du cordon, suivie d'un curage inguinal à titre "prophylactique".

La description du drainage lymphatique du testicule dans la région de son origine embryologique n'est faite qu'en 1899 par MOST, puis CUNEO en 1901 (31) (98). Ces données anatomiques sont confirmées en 1910 par JAMIESON et DOBSON (66).

ROBERTS en 1902 rapporte la première lymphadénectomie rétro-péritonéale réalisée par voie trans-abdominale ; le patient décède de péritonite post-opératoire (117).

CUNEO en 1906 est le premier à réaliser une lymphadénectomie avec succès.

CHEVASSU en 1910 (22) oppose séminomes et dysembryomes, et décrit la voie d'abord extra-péritonéale. La technique est utilisée ultérieurement par GREGOIRE, BLAND SUTTON, CHEVASSU et également HINMANN (60).

Le bénéfice thérapeutique de l'orchidectomie plus lymphadénectomie par rapport à l'orchidectomie isolée n'apparaissant pas évident, c'est alors avec BECLERE l'avènement de la radiothérapie qui, pendant 30 ans, sera le traitement associé à l'orchidectomie quelque soit le type histologique de la tumeur testiculaire.



Les progrès de la chirurgie et de l'anesthésie au cours de la dernière guerre mondiale modifient la situation :

- en 1948, LEWIS (79) rapporte une série de 169 lymphadénectomies rétropéritonéales unilatérales sans aucun décès.
- les connaissances anatomiques et anatomopathologiques se précisent avec :
  - . JAMIESON et DOBSON (66) qui décrivent les anastomoses du système lymphatique et soulignent leur rôle possible dans les échecs enregistrés par la chirurgie
  - . LOWRY, puis THOMAS et BISCHOFF qui rapportent la fréquence du caractère bilatéral de l'envahissement ganglionnaire rétro-péritonéal.

L'extension du curage apparaît alors indispensable.

Les résultats de MALLIS, PATTON (90), STAUBITZ (132), STEHLIN, viendront confirmer l'intérêt de la réalisation d'un curage bilatéral qui, d'après les travaux de TAVEL (144) paraît cependant insuffisant. La définition de la voie d'abord la meilleure ne reste, encore à l'heure actuelle, qu'une question d'école.

L'ère de la chimiothérapie commence avec l'usage d'agents simples vers 1950 ; quelques années plus tôt, BLOKHIN (6) avait suggéré la possibilité d'obtenir une rémission complète chez des patients porteurs de séminomes métastatiques, à l'aide de la chimiothérapie.

Le succès obtenu avec le Methotrexate dans le traitement du choriocarcinome chez la femme, suggère à LI en 1956 (82), son usage dans les autres tumeurs productrices d'HCG. L'effet minime qu'il enregistre en 1958 (83) avec le Methotrexate employé seul sur les tumeurs productrices d'HCG chez l'homme, amène LI à essayer avec WHITMORE (84) et GOLBEY (51) entre 1960 et 1970, la double association Actinomycine D - Chlorambucil - Methotrexate, qui donne de meilleurs résultats.

En 1970, SAMUELS (120) rapporte l'efficacité remarquable de la Vinblastine en association avec la Bléomycine.

Par la suite, différentes combinaisons ayant pour base : Vinblastine, Actinomycine D, Bléomycine (VAB) ont été essayées au MSKCC particulièrement avec SILVAY (123), CVITKOVIC (32), GOLBEY, YOGODA, VUGRIN (152):



## HISTOGENESE

### I - GENERALITES

Les différents éléments cellulaires composant le parenchyme testiculaire sont, mis à part son stroma conjonctivovasculaire :

- les cellules germinales
- les cellules de SERTOLI
- les cellules de LEYDIG.

Du point de vue embryologique, les cellules germinales dérivent des gonocytes primordiaux qui naissent de l'entoderme vitellin au voisinage du diverticule allantoïdien vers le 21<sup>e</sup> jour de l'embryogénèse.

Ces gonocytes migrent pendant la 5<sup>e</sup> semaine entre l'entoblaste et le mésoblaste extraembryonnaires pour venir coloniser la crête génitale située à la partie antérieure du corps de WOLFF.

Les tumeurs germinales du testicule sont uniques, dans le sens où elles ne reproduisent pas leur tissu d'origine, le parenchyme testiculaire (mis à part les séminomes), tandis que la plupart des autres tumeurs tendent à reproduire des cellules comparables à celles du tissu dont elles dérivent.

Alors que toute cellule de l'organisme contient dans son noyau le potentiel d'une expression génétique complète, une fraction seulement en est exprimée. En effet, chaque étage de l'embryogénèse, qui est une étape supplémentaire dans la différenciation représente pour la cellule une nouvelle perte ou blocage de l'expression de ce potentiel.

Le blocage de l'expression de ce potentiel génétique serait irréversible, très tôt, au cours de la vie embryonnaire au moment où les cellules de l'embryon se différencient en l'un des trois feuillets (3).



Ainsi théoriquement, le potentiel d'évolution néoplasique de toute cellule dépend de la relation dans le temps, entre la survenue d'un agent néoplasique et l'acquisition du blocage génétique théoriquement irréversible :

- si le facteur néoplasique précède le blocage, la tumeur pourra contenir les éléments des trois feuillets embryonnaires.
- à l'opposé, si ce même facteur survient après le blocage la tumeur ne pourra contenir que des éléments d'un seul feuillet.

Ainsi, les tumeurs germinales du testicule traduiront le potentiel latent illimité des cellules germinales embryonnaires dont elles dérivent, tandis que toutes les autres tumeurs, y compris les autres tumeurs du testicule, ne pourront exprimer que le potentiel limité des cellules somatiques dont elles dérivent.

Une fois libérées de la possibilité de blocage génétique, ces mêmes cellules, dont les tumeurs du testicule sont supposées dériver, deviennent totipotentes mais aussi sensibles aux influences du milieu environnant, et donc capable de se transformer en tissu différencié bénin.

Cette hypothèse est soutenue par les études expérimentales faites avec les tératomes : le potentiel malin de ces tumeurs n'est pas irréversiblement orienté vers une croissance anaplasique, mais est capable de différenciation apparemment irréversible en tissu bénin.

## II - CLASSIFICATION HISTOGENETIQUE

L'actuelle classification histogénétique des tumeurs germinales du testicule a été proposée par FRIEDMAN (47) (48). Par la suite, DIXON et MOORE (39) et enfin TEILUM (145), puis PIERCE (109) y ont attaché leur nom.

Cette classification repose sur l'origine des tumeurs germinales du testicule à partir d'une cellule germinale totipotente qui, dans certaines conditions, subit une transformation néoplasique, soit dans le sens séminome, soit dans le sens carcinome embryonnaire.



Le séminome en soit est incapable de transformation ultérieure.

Le carcinome embryonnaire à l'opposé, est totipotent et peut ou non subir une différenciation ultérieure dans deux sens :

- soit dans le sens extraembryonnaire avec une formation:
  - . soit de choriocarcinome
  - . soit de tumeur des sinus endodermiques
- soit dans le sens embryonnaire somatique avec formation d'éléments matures ou immatures des trois feuillets embryonnaires.

A la différenciation extraembryonnaire est associée la synthèse d'au moins deux protéines foetales : le choriocarcinome sécrète la gonadotrophine chorionique ; les tumeurs des sinus endodermiques sécrètent l'alpha-foetoprotéine normalement produite en grande quantité pendant la vie embryonnaire.

### III - BASES THEORIQUES DE L'ORIGINE COMMUNE DES SEMINOMES ET DES CARCINOMES EMBRYONNAIRES

L'origine des séminomes à partir d'une cellule germinale est suggérée par : sa fréquente localisation intratubulaire, ses ressemblances en fonction du degré de différenciation aux cellules germinales primordiales, aux spermatogonies et aux spermatocytes, ainsi que sa sensibilité à l'irradiation et aux agents alkylants caractéristique de l'épithélium séminal (110).

Deux théories s'opposent quant à l'origine des carcinomes embryonnaires :

- l'une soutient l'origine à partir de cellules germinales primordiales.
- l'autre défend l'origine à partir de cellules embryonnaires pluri-potentielles (de blastomères) qui ont échappé à l'influence des agents organisateurs (SPEMANN).

Toutes deux ont à leur appui des études expérimentales :

- en faveur de l'origine à partir de cellule germinale
  - . STEVENS (135) (136) (137) montre que chez la souris, l'apparition de tumeur testiculaire spontanée dans la lignée C129 se fait au niveau de la crête génitale dès le 15<sup>e</sup> jour de vie embryonnaire. La transplantation de



crête génitale d'embryon d'environ 12 jours dans le testicule d'un adulte isogénique, entraîne le développement d'une tumeur dans 75 à 80 % des cas. Les premières manifestations tumorales sont localisées à l'intérieur des tubules séminifères, ce qui suggèrent leur origine à partir de cellules germinales.

- en faveur de l'origine à partir d'éléments embryonnaires :

Anciennement défendue par COLLINS et PUGH, cette théorie a récemment été reprise par DAMJANOV et SOLTER (35) puis MARTIN (93).

Lorsque des embryons de souris de un à sept jours sont transplantés en dehors de la cavité utérine, ils se différencient normalement jusqu'au stade du 7e jour du développement embryonnaire puis dégénèrent en tératomes et tératocarcinomes. Par ailleurs, des embryons de huit jours ou plus, ne donnent que des tératomes bénins.

Ainsi, des cellules indifférenciées pluripotentes d'embryon de sept jours peuvent dans certaines circonstances donner naissance à un carcinome embryonnaire.

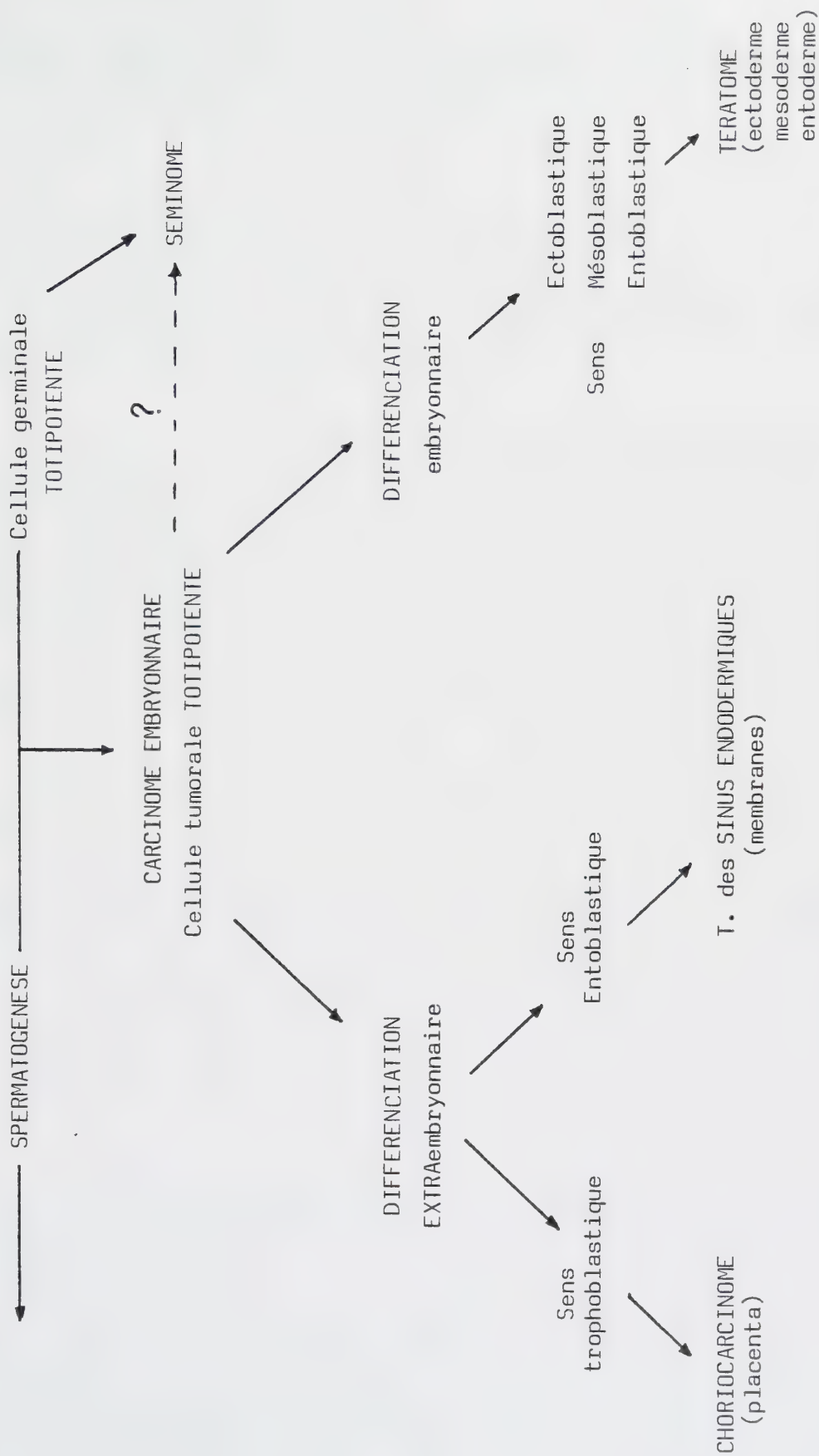
Finalement, la transformation néoplasique peut avoir une double origine :

- soit la cellule germinale primordiale ou la cellule normale embryonnaire indifférenciée renfermant l'élément carcinogénique,

- soit les deux mêmes types de cellules qui, soustraites à l'influence des facteurs nécessaires à un développement harmonieux se comportent anormalement dans un environnement inhabituel.

Cette dernière théorie laisse entrevoir comme déjà mentionné plus haut, la possibilité d'orienter et de manipuler l'évolution du carcinome embryonnaire qui, replacé dans l'environnement adéquat, devrait s'orienter dans le sens d'une différenciation bénigne (93).





HISTOGENESE des tumeurs germinales du testicule



## P A T H O G E N I E    e t    H I S T O I R E    N A T U R E L L E

Les tumeurs germinales du testicule commencent par une lésion située à l'intérieur du tube séminifère. La prolifération tumorale rompt la membrane basale du tube séminifère pour s'étendre au tissu interstitiel et refouler le parenchyme testiculaire contenu par l'albuginée.

L'extension locale à l'épididyme ou au cordon spermatique est possible ; l'extension régionale aux ganglions rétro-péritonéaux lombaires est la plus fréquente, aux ganglions pelviens et inguinaux plus rare. La dissémination vasculaire sanguine est soit directe, soit indirecte par l'intermédiaire des ganglions métastatiques puis du canal thoracique. Les poumons sont le site électif des métastases ; viennent ensuite le foie, le médiastin, les surrénales, le tractus gastro-intestinal et occasionnellement le squelette.

Quelques traits de l'histoire naturelle des tumeurs germinales du testicule méritent d'être soulignés (161).

- les régressions spontanées existent mais sont rares. Toute précision concernant ce rare phénomène survenant dans une maladie rare est impossible.

- toute tumeur germinale du testicule doit être considérée comme maligne ou potentiellement maligne y compris les tératomes dits "adultes" qui peuvent métastasier comme le prouve un taux de mortalité de 29 % chez les patients traités par orchidectomie seulement (MOSTOFI) (99).

A l'opposé, le tératome du testicule prépubertaire semble pouvoir être admis comme tumeur bénigne, dans le sens où l'orchidectomie isolée en assure probablement la guérison.

- plus de 85 % des décès surviennent au cours des deux premières années suivant le début du traitement, pratiquement tous au cours des trois premières années. Ceci est tout particulièrement vrai pour les tumeurs non séminomateuses, dont les courbes de taux de survie n'ont encore pas atteint de plateau passé ce délai.



Les progrès thérapeutiques actuels amèneront à redéfinir la durée de la rémission avant d'employer le terme de guérison. Cinq ans sans rechute semblent être une limite raisonnable pour la majorité des patients ayant un traitement complémentaire (MAIER SULAK) (87) (88).

- l'albuginée est une barrière naturelle à l'extension locale des tumeurs testiculaires. Deux exceptions à ce principe :

- . les points de passage des éléments vasculonerveux du testicule
- . la biopsie ou l'orchidopexie préalable

- l'atteinte du cordon ou de l'épididyme (20% des cas) aggrave le pronostic (sans pouvoir le définir plus précisément).

- la dissémination vasculaire sanguine peut s'observer dans tous les types mais est surtout le fait des choriocarcinomes. Elle est rare dans les tératomes et les séminomes.

- la dissémination lymphatique est une tendance naturelle commune à tous les types histologiques, et se fait par la voie de 4 à 8 canaux lymphatiques accompagnant le cordon. Les nombreuses variations anatomiques du canal thoracique expliquent les métastases ganglionnaires médiastinales, supraclaviculaires, cervicales et axillaires.

. les variations anatomiques normales du système lymphatique, les anastomoses lympho-veineuses et lympho-viscérales normales, enfin les modifications d'origine iatrogénique expliquent la variation clinique des sites métastatiques.

. les métastases pelviennes sont le fait du drainage de l'épididyme par les ganglions iliaques externes ; les métastases inguinales peuvent être la conséquence soit d'un envahissement scrotal par la tumeur primaire, soit le fait d'un drainage lymphatique inhabituel secondaire à un geste chirurgical pelvien, inguinal ou scrotal antérieur, soit d'une dissémination lymphatique rétrograde secondaire à un envahissement massif des ganglions lombaires.

- les métastases ganglionnaires précèdent habituellement les autres types de métastases. Ces dernières peuvent les précéder ou apparaître isolément (162). 20 % des métastases non ganglionnaires surviennent en l'absence de métastases ganglionnaires rétropéritonéales concomittentes (151).



- le séminome pur métastase habituellement sous forme de séminome pur, très rarement sous une autre forme histologique.



## ANATOMOPATHOLOGIE

### I - GENERALITES

L'histogénèse du testicule et de l'ovaire étant similaire à bien des égards, les spermatogonies, cellules de Sertoli, et cellules de Leydig du testicule sont les homologues des ovocytes, cellules de la granulosa, et cellules thécales de l'ovaire, non seulement dans leur origine embryologique mais dans leur apparence et fonction au cours de la vie adulte.

Ainsi s'explique la similitude histologique ou la ressemblance frappante entre de nombreuses lésions bénignes ou malignes développées à partir de ces deux gonades. Cette ressemblance entre néoplasme testiculaire et ovarien est la plus nette dans les tumeurs développées à partir de cellules germinales (58).

Qu'elles soient de siège gonadique ou extra-gonadique, les cellules germinales peuvent donner naissance à au moins cinq types histologiques différents : séminome, carcinome embryonnaire, tératome, choriocarcinome et tumeur des sinus endodermiques ou YOLK SAC TUMOR.

Chacun de ces types histologiques peut être soit le composant unique de la tumeur, soit faire partie d'un mélange histologique beaucoup plus complexe (58).

L'énumération des différents composants histologiques d'une tumeur et l'appréciation de leur importance relative est fondamentale. Pour les séminomes et les tératomes, le degré de différenciation doit être toujours précisé. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'importance relative de chacun des composants histologiques (76) (142) (143) :

- l'âge du patient, le site anatomique de la tumeur
- la préparation de la pièce par l'anatomo-pathologiste
- plus récemment, la thérapeutique qui a le pouvoir de modifier la composition histologique de la tumeur.



## II - TUMEUR PRIMITIVE

### 1°/ SEMINOME

Les séminomes testiculaires, médiastinaux, les dysgerminomes de l'ovaire et les germinomes de la glande pinéale sont histologiquement des tumeurs identiques (94).

La participation d'un séminome à une tumeur complexe n'entache pas le pronostic clinique de cette dernière.

#### a) macroscopiquement

A la coupe, le séminogoniome est homogène, gris, de consistance encéphaloïde ; kystes et plages hémorragiques sont rares ; bien que les contours soient assez nets, la tumeur n'est pas encapsulée.

#### b) microscopiquement

- l'aspect du séminome classique bien différencié est caractéristique : cellules rondes claires, cytoplasme abondant et limites bien définies, noyau centré, rond, bien coloré, aux nucléoles de grande taille. Les cellules sont disposées en cordons avec parfois un aspect pseudo-glandulaire. Le stroma plus ou moins abondant présente une infiltration lymphocytaire qui est prononcée dans 20 % des cas, une réaction granulomateuse présente dans la moitié des tumeurs est également marquée dans 20 % des cas (99).

- le séminome anaplasique : si l'aspect du cytoplasme est comparable, les noyaux sont plus larges et présentent de nombreuses anomalies. Le meilleur critère histologique caractérisant cette entité est, selon MOSTOFI, l'élévation de l'activité mitotique. Une plus grande taille cellulaire, des limites cellulaires mal définies, la présence d'une infiltration lymphocytaire permettent de différencier séminome anaplasique et carcinome embryonnaire (99).

- le séminome spermatocytaire atteint un groupe d'âge plus avancé et se distingue de l'uniformité cellulaire des séminomes anaplasiques par l'existence de trois types cellulaires : des cellules mononuclées de grande taille, des cellules de taille moyenne avec un gros noyau et de petites cellules de coloration sombre comparable à celle des lymphocytes (99). Ce type histologique se présente habituellement sous forme pure.



## 2°/ CARCINOME EMBRYONNAIRE

Il dérive soit de cellules germinales présentes dans la gonade, soit de cellules qui ont cessé de migrer pendant la vie embryonnaire, pour s'arrêter dans des sites anormaux tel que le pelvis, l'espace rétropéritonéal, et le médiastin, expliquant ainsi la répartition anatomique ubiquitaire de ces tumeurs.

### a) macroscopiquement

Aspect variable à la coupe : de granuleux à lisse, de gris blanc à très hémorragique, de ferme à nécrotique.

### b) microscopiquement

L'aspect le plus primitif parmi la multitude des aspects possibles, est celui de larges cellules non différenciées, polymorphes, sans limites précises. Taille et forme du noyau sont très variables ; sa coloration est pâle et peut contenir un ou plusieurs nucléoles. Les mitoses sont fréquentes ; hémorragie et nécrose très communes.

Un aspect plus différencié se traduira sous la forme d'un aspect papillaire ou glandulaire.

Des corps embryoïdes ou des structures ressemblant à des embryons âgés de 1 à 2 semaines peuvent éventuellement se rencontrer. L'aspect épithélial est variable : acineux, tubulaire ou papillaire.

## 3°/ TERATOME

Il est composé d'éléments mésodermiques, endodermiques et ectodermiques. Les proportions et la combinaison de ces différents éléments varient selon la tumeur. La plupart des tératomes sont composés de structures épithéliales bien différenciées. Comme les autres tumeurs germinales, ils peuvent avoir une origine gonadique ou extra-gonadique. Ils sont en majorité malins, par la présence bien que souvent minime, d'éléments de carcinome embryonnaire. La présence d'un contingent de tératome est favorable à l'évolution des carcinomes embryonnaires et des choriocarcinomes.



a) macroscopiquement

A la coupe, présence de kystes au sein de tissu solide, de cartilage ou même d'os.

b) microscopiquement

Les degrés de différenciation des tissus rencontrés sont comparables à ceux des stades rencontrés au cours de l'embryogénèse. Ces tissus dérivent des trois feuillets embryonnaires :

- . ectoderme : épithélium de revêtement kératinisé ou non, tissu de type neurologique
- . entoderme : épithélium gastro-intestinal, respiratoire, ou muqueux
- . mésoderme : muscle, cartilage, os, ou tissu lymphoïde.

4°/ TERATOCARCINOME

Le terme de tératocarcinome désigne une tumeur associant un tératome à l'un ou plusieurs des trois composants malins suivants : carcinome embryonnaire, choriocarcinome, séminome.

Les éléments tératomateux différenciés dégénèrent rarement.

3

5°/ CHORIOCARCINOME

Le choriocarcinome de type non gestationnel est une forme rare ; il est le plus souvent associé à un ou plusieurs types histologiques. Dans la plupart des cas, il peut être diagnostiqué soit par la présence d'un taux élevé d'HCG dans le sérum du patient, soit par la mise en évidence d'éléments chorioniques par technique d'immunofluorescence sur coupe tissulaire.

a) macroscopiquement

A la coupe de cette tumeur hautement maligne et habituellement de petite taille, foyers hémorragiques et kystes sont très fréquents.



### b) microscopiquement

Deux types cellulaires sont rencontrés.

- cytotrophoblaste : cytoplasme clair, limites nettes, noyau de taille moyenne

- syncytiotrophoblaste : grande cellule multinucléée, vacuoles cytoplasmiques éosinophiles.

La présence de formations de type villositaire et de signes d'envahissement vasculaire sont indispensables au diagnostic de choriocarcinome pour certains. Les travaux de PIERCE ont mis en évidence que le choriocarcinome embryonnaire se différencie d'abord en cytotrophoblaste, qui se différencie à son tour en syncytiotrophoblaste. En microscopie électronique, le cytotrophoblaste est indifférencié et ressemble étroitement au carcinome embryonnaire, alors que le syncytiotrophoblaste est bien différencié avec présence d'un appareil de Golgi, et d'un réticulum endoplasmique développés (111).

En immunofluorescence, HCG est localisée dans les cellules syncytiales, forme différenciée des cellules trophoblastiques. En autoradiographie, le cytotrophoblaste est le principal lieu de synthèse d'ADN. Le syncytiotrophoblaste, forme plus différenciée, post-mitotique n'en synthétise pas.

### 6°/ TUMEUR DES SINUS ENDODERMIQUES

(synonymes : Yolk sac tumor, carcinome embryonnaire infantile, adénocarcinome embryonnaire, adénocarcinome à cellules claires, orchioblastome, tumeur vitelline, mésonéphrome, tumeur de TEILUM).

Elle se voit à tout âge : elle n'est pas limitée au testicule prépubertaire. Chez l'enfant, elle est presque toujours sous forme pure (166), contrairement à l'adulte où la présence de foyers de tumeur des sinus endodermiques est chiffrée à 37-38 % des tumeurs germinales du testicule de type non séminomateux (142) (143).







Ces limites définissent trois aires de dissection désignées : supérieure, moyenne, inférieure.

Tous les ganglions prélevés doivent être étiquetés par le chirurgien. L'anatomo-pathologiste doit préciser le nombre de ganglions examinés, le caractère de l'envahissement ganglionnaire soit macroscopique ou sous forme de foyers microscopiques, ainsi que le ou les types histologiques présents au niveau des métastases.

Le développement de certains types de tumeurs germinales à certains sites ou leur prédilection à métastasier préférentiellement est bien établi : ainsi le choriocarcinome pur ou les tumeurs ayant un contingent choriocarcinomateux métastasient volontiers au niveau du système nerveux central, et fait moins connu, au niveau du tractus gastro-intestinal.

L'évolution en tératome mature d'une tumeur germinale qui au départ contenait d'autres éléments que le tératome mature, reste encore mal comprise. Depuis le premier rapport de ce phénomène par WILLIS et HAJDU (159), sa fréquence semble augmenter. On ne peut que spéculer sur la transformation ou la sélection clonale d'éléments d'une tumeur germinale pluritissulaire sous l'effet direct ou indirect du traitement (63).

Dans le but de préciser les caractéristiques cytologiques des tumeurs germinales, ainsi que leur cinétique cellulaire, HAJDU transplante actuellement des tumeurs germinales humaines chez la souris (28 % développent une tumeur qui montre une tendance à la différenciation dans la cavité péritonéale, et à la maturation en sous-cutané) (59) (77).

Les cultures tissulaires et les techniques d'hétéro-transplantation devraient permettre d'élucider les voies de la différenciation et les caractéristiques clonales des différents types tissulaires.

Bien qu'une corrélation entre l'immunocompétence des ganglions régionaux et le pronostic de nombreuses tumeurs est admis, il n'y en a pas pour les tumeurs germinales.



En conclusion, la préparation correcte de la pièce et la détermination précise de la composition histologique de chaque tumeur sont essentielles à la définition du stade clinique et à la sélection du meilleur choix thérapeutique. La recherche et la détection de changements microscopiques révélateurs d'une modification de type histologique sous l'effet du traitement, pourraient apporter ultérieurement bien plus qu'une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des tumeurs germinales du testicule.



| GRUPE | COMPOSITION HISTOLOGIQUE                                                                                                           | FREQUENCE |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I     | Séminome pur                                                                                                                       | 40 %      |
| II    | Carcinome embryonnaire pur ou avec séminome                                                                                        | 20-25 %   |
| III   | Tératome pur ou avec séminome                                                                                                      | 5-9 %     |
| IV    | Tératocarcinome : tératome avec :<br>soit carcinome embryonnaire<br>soit choriocarcinome<br>soit les deux<br>avec ou sans séminome | 25-30 %   |
| V     | Choriocarcinome pur ou avec soit séminome<br>soit carcinome embryonnaire<br>soit les deux                                          | 1-3 % *   |

\* La fréquence du choriocarcinome pur est de 0.3 % ; la présence d'éléments choriocarcinomateux peut se voir en association avec un tératome ou un carcinome embryonnaire dans 10 à 15 % des cas. Associé à un tératome la tumeur est classée tératocarcinome, associée à un carcinome embryonnaire, la tumeur est classée choriocarcinome. Les tumeurs des sinus endodermiques n'ont pas été spécifiquement classifiées par DIXON et MOORE.



## E T I O L O G I E

### I - FACTEURS CONGENITAUX

L'association tumeur testiculaire et cryptorchidie varie selon les auteurs de 1,5 à 30 % (moyenne de l'ordre de 10 %).

L'incidence de la cryptorchidie (100) étant de 2 % chez le nouveau né, 0,8 % chez l'enfant et 0,3 % des sujets de plus de 18 ans, la probabilité de dégénérescence est de 5 à 100 fois supérieure comparativement à un testicule en place.

L'orchidopexie ne modifie pas la période de latence, ni ne prévient la transformation maligne du testicule cryptorchide, surtout si ce dernier a été fixé en bonne position après l'âge de six ans. La dégénérescence moins fréquente du testicule fixé en bonne position avant l'âge de six ans doit être interprétée avec prudence :

- l'orchidopexie précoce n'est admise que depuis peu, alors que la période de latence avant transformation maligne est de l'ordre de vingt ans.

- la cryptorchidie semble liée à l'état génétique de la gonade ; cet état semble le facteur prédisposant à la dégénérescence ; plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse :

- . le grand nombre de dysplasies relevées au niveau du testicule controlatéral des patients porteurs d'une cryptorchidie unilatérale.

- . 5 à 24 % des patients présentant une tumeur sur testicule cryptorchide unilatéral présentent une tumeur au niveau du testicule controlatéral en place.

- . 25 % des patients présentant une cryptorchidie bilatérale et une tumeur unilatérale développeront une tumeur au niveau du testicule controlatéral (50).



## II - FACTEURS ACQUIS

### 1°/ Carcinogènes chimiques

#### a) chez l'animal

L'injection de sels de métaux (zinc, cuivre, cadmium) dans le testicule de coq induit la formation de tératocarcinome par un mécanisme d'action non spécifique (130). Ce processus n'est efficace qu'en période de croissance testiculaire survenant naturellement au changement de saison hiver-printemps, ou artificiellement sous l'effet de l'élévation du taux de gonadotrophines chorioniques, soit d'origine exogène médicamenteuse, soit d'origine endogène sous l'effet de stimulation lumineuse (57).

L'action non spécifique des sels de métaux, la résistance inhabituelle à l'action de carcinogènes classiques (Méthylcholantrene), l'effet favorable de période de croissance testiculaire, suggèrent qu'une perturbation de la cellule elle-même, ou de son environnement puisse être un stimulus suffisant pour entraîner une transformation maligne (35).

#### b) chez l'homme

On peut rappeler les variations dans la répartition géographique des différents types histologiques. Elles pourraient s'expliquer par une exposition différente à des carcinogène environnementaux inconnus.

### 2°/ Facteurs physiques

#### a) chez l'animal

les traumatismes mécaniques chez le coq, le rat jouent un rôle comme en témoigne le point de départ de la prolifération dans des zones de sclérose cicatricielle post-nécrotique et non dans les tubes séminifères.

#### b) chez l'homme

la relation atrophie testiculaire post-traumatique ou post-orchitique ourlienne et dégénérescence n'a toujours pas de support épidémiologique valable. On ne peut que retenir le rôle révélateur du traumatisme.



### 3°/ Facteurs endocriniens

L'idée que certains facteurs endocriniens puissent jouer un rôle est soutenue par :

- l'induction de tumeur de cellules de Leydig par l'administration chronique d'oestrogènes.
- l'hormonodépendance de l'induction tumorale chez le coq.
- les corrélations entre les pics de la courbe de distribution des âges et les périodes de changement d'activité de l'axe hypothalamo-hypophysotesticulaire chez l'homme.
- certains cas publiés chez les usagers de LSD, enfin certains cas publiés après traitement hormonal pour stérilité.

Finalement, en dépit des circonstances très variées dans lesquelles les tumeurs germinales du testicule ont pu être découvertes, la majorité des tumeurs du testicule surviennent chez des patients qui, selon le meilleur de notre science, sont "par ailleurs normaux".



## E P I D E M I O L O G I E

### 1 - L'incidence

L'incidence des tumeurs du testicule en Europe comme aux USA est de l'ordre de 2 à 3 pour 100.000 hommes. Elles représentent 2 % du total des tumeurs malignes chez l'homme et sont les tumeurs solides les plus fréquentes entre 20 et 34 ans.

Cette incidence serait en progression selon diverses enquêtes épidémiologiques (124) ; elle a doublé au Danemark en vingt ans.

### 2 - L'âge

La courbe de distribution de l'âge présente trois pics : l'enfance, une période allant de 20 à 40 ans, comprenant des adultes jeunes, une période allant de 60 ans à plus. Le pic le plus élevé est celui des adultes jeunes, le pic intermédiaire est celui des enfants.

Une corrélation existe entre le type histologique de la tumeur et l'âge :

- le séminome est extrêmement rare en dessous de l'âge de dix ans : il se voit surtout entre 20 et 50 ans ;

- le séminome spermatocytaire survient le plus souvent après 50 ans.

- le carcinome embryonnaire et le tératocarcinome surviennent chez l'adulte jeune entre 25 et 30 ans.

- le choriocarcinome survient chez un groupe plus jeune par rapport au précédent. Il est extrêmement rare pendant la petite enfance.

- la tumeur des sinus endodermiques est caractéristique de l'enfance.

- le tératome est considéré comme une tumeur bénigne en dessous de l'âge de trois ans.



### 3 - La race

La moindre morbidité dans la race noire est bien établie : le rapport de l'incidence entre Noirs et Blancs est de l'ordre de 4,5 à 1. La distribution des types histologiques, les taux de survie sont les mêmes ; l'incidence de la cryptorchidie, la localisation préférentielle droite sont également notables (73) (101).

### 4 - L'incidence familiale

Si l'origine génétique est évidente chez la souris par exemple, rien ne permet de la retenir chez l'homme. Des cas chez des jumeaux, chez des frères non jumeaux, chez des membres de la même famille ont été rapportés (56).

### 5 - Rôle de l'environnement

La prépondérance des séminomes dans les zones rurales est rapportée par plusieurs auteurs (86) (122). Une relation avec le milieu social et professionnel est suggérée (54) (27) (141).

### 6 - Bilatéralité

1,5 % des tumeurs germinales du testicule sont bilatérales, soit simultanément, soit successivement (68). Jusqu'ici le type histologique le plus fréquent était le séminome. Cette particularité ne semblerait être en relation qu'avec le meilleur taux de survie de ce type histologique puisque depuis la nette amélioration des résultats dans les autres formes histologiques, le nombre de cas de bilatéralité d'apparition différée et de type non séminomateux semble en progression.

### 7 - Le siège

La localisation droite légèrement plus fréquente est peut-être en relation avec la légère prédominance de la cryptorchidie de ce même côté.



## 8 - Distribution des types histologiques

L'incidence des différents types histologiques varie selon les publications il serait intéressant de savoir si des différences géographiques sont réelles ou le fait d'interprétations anatomo-pathologiques différentes.

Approximativement, on peut chiffrer la fréquence relative des séminomes à 40 %, carcinomes embryonnaires à 20-25 %, tératocarcinomes à 25-30 %, tératomes 5 à 10 % et choriocarcinomes purs à moins de 1 % (39).



## C L I N I Q U E

### SYMPTOMATOLOGIE

-----

1 - Le tableau clinique le plus fréquent est la découverte insidieuse par le patient d'un nodule, d'une augmentation de volume ou d'une induration d'un testicule par ailleurs indolore.

2 - Dans environ 20 % des cas, les signes d'appel seront d'origine métastatique :

- . adénopathie supraclaviculaire ;
- . troubles respiratoires secondaires à une métastase pulmonaire ;
- . troubles digestifs banaux, mais parfois hémorragie digestive traduisant l'extension d'une métastase rétroduodénale ;
- . douleur lombaire traduisant un envahissement ganglionnaire rétropéritonéal ;
- . manifestations neurologiques centrales ou périphériques traduisant une lésion neurologique cérébrale, médullaire ou périphérique ;
- . oedème des membres inférieurs, uni ou bilatéral, secondaire à une compression ou une thrombose veineuse iliaque ou cave, expliquant la possibilité de mort subite par embolie pulmonaire massive, spontanée ou iatrogène lors de l'examen clinique de ces patients.

3 - La douleur évoquant une épидидymite ou une orchіépидидymite retarde le diagnostic dans 10 % des cas. Très rarement l'association d'un syndrome tumoral aigu et d'une bourse inoccupée fera évoquer la torsion d'un testicule tumoral intra-abdominal.

4 - La découverte au cours d'un bilan d'infertilité est rare.

5 - La gynécomastie présente dans 2 à 10 % des cas peut ou non être associée à une élévation des gonadotrophines chorioniques, des somatotrophines chorioniques ou des oestrogènes circulants. La gynécomastie n'est pas toujours synonyme de la présence d'élément choriocarcinomateux au niveau du site primaire.



6 - L'absence totale de signe fonctionnel, la découverte lors d'un examen systématique ont pu être chiffrées à 5 %. C'est souligner l'importance de ce dernier.

## EXAMEN CLINIQUE

-----

L'examen clinique commencera toujours par l'examen du testicule controlatéral qui servira de référence.

Le plus souvent, la tumeur du testicule se présente sous la forme d'une masse peu sensible, distincte de l'épididyme, non adhérente aux différents plans de la paroi scrotale, contenue par la barrière naturelle qu'est l'albuginée, parfois accompagnée d'une réaction de la vaginale sous la forme d'une lame d'hydrocèle.

L'atteinte de l'épididyme se traduit par la disparition du sillon inter-épididymotesticulaire, et celle du cordon par une augmentation du volume de ce dernier.

Le reste de l'examen recherchera la présence ou non de métastases décelables cliniquement.

Bien que dans la majorité des cas, l'origine testiculaire des métastases des tumeurs germinales est facilement démontrée, l'examen clinique sera négatif pour quelques rares cas de tumeurs de siège testiculaire, mais de très petite taille, soulevant la possibilité d'une origine extra-gonadique rétro-péritonéale médiastinale ou cérébrale.

Finalement :

. l'obstacle au diagnostic précoce des tumeurs germinales du testicule est LEUR RARETE.

. la seule difficulté vient de leur méconnaissance devant un tableau inflammatoire ; l'absence d'efficacité thérapeutique anti-infectieuse évidente au bout de deux semaines, doit être sanctionnée par une exploration chirurgicale. Les marqueurs biologiques et/ou la tomographie transaxiale peuvent permettre le diagnostic dans ces cas.



L'abord recommandé est une exploration inguinale avec isolement du cordon spermatique à l'orifice interne du canal inguinal, clampage délicat à ce niveau des vaisseaux spermatiques isolés des autres éléments du cordon, extériorisation du testicule contenu dans ses enveloppes laissées intactes et inspection : l'orchidectomie au moindre doute est une attitude qui entraîne la perte occasionnelle de testicules prouvés sains ultérieurement, mais elle est préférable à la préservation temporaire d'une tumeur qui aurait déjà pu être enlevée. Les biopsies ou aspiration-biopsies par voie transcrotales représentent un risque important de dissémination. Les biopsies à l'aiguille fine sont toutefois employées par certains (125) (126).

## BILAN BIOLOGIQUE

-----

Il comprend les examens biologiques de routine dont un dosage de LDH, dont l'élévation non spécifique dans le sang ou les urines peut parfois précéder et annoncer l'élévation ultérieure des marqueurs tumoraux spécifiques.

### I - Marqueurs tumoraux

AFP, HCG, ACE, sont peut-être l'expression par la cellule néoplasique de gènes foetaux ; les marqueurs sont :

- . soit la réexpression de gènes qui étaient réprimés du fait de la différenciation normale,
- . soit l'acquisition par la cellule maligne d'un degré de différenciation suffisant, permettant la synthèse de ces protéines foetales.

Cet exemple illustre le parallélisme entre tissu néoplasique et tissu embryonnaire, entre oncogénèse et ontogénèse.

#### 1/ HCG

Secrétée par le placenta et normalement présente dans le sérum de la femme enceinte, elle peut être synthétisée par les cellules syncytiales et trophoblastiques des carcinomes embryonnaires se différenciant selon la voie extra-embryonnaire (74).



Elle se compose de deux sous-unités différentes  $\alpha$  et  $\beta$  :

- $\alpha$  est très semblable à la sous-unité  $\alpha$  des hormones hypophysaires LH, FSH et TSH.
- la différence de  $\beta$  HCG avec les autres sous-unités  $\beta$  permet un dosage radio-immunologique dont la sensibilité est de l'ordre de 0,5 à 1 mg/ml (150).

Une élévation du taux sanguin est présente dans :

- 40 à 60 % des tumeurs germinales non séminomateuses en l'absence d'éléments choriocarcinomateux, 100 % en leur présence.
- 5 à 10 % des séminomes qualifiés de purs. Ce résultat demande à être confirmé par l'usage du dosage radio-immunologique des sous unités  $\beta$ . Actuellement, la plupart des séminomes dans ce cas n'ont pas eu d'examen de coupes sériées et/ou de techniques permettant de faire le diagnostic de présence d'hormone à l'échelon cellulaire, tels que : immunoperoxidase et immunofluorescence.
- 8 % des tumeurs autre que testiculaires : foie, estomac, sein (12) (13).

Sa demi-vie est de l'ordre de 24 heures.

## 2/ AFP (4)

Présente à un taux élevé dans le sang du fœtus, de l'ordre de 3 mg/ml vers la douzième semaine, elle est produite par le foie, la cavité allantoïdienne et le tractus gastrointestinal. A la naissance, ce taux n'est plus que de 30 nanogrammes/ml puis diminue encore pour atteindre vers l'âge de un an, le taux que l'on retrouve chez l'adulte qui est de 1 à 16 nanogrammes/ml (28).

La demi-vie varie entre 5 et 7 jours.

Les techniques immuno-cytochimiques sur coupes sériées permettent sa localisation cellulaire au niveau de l'épithélium endodermique des tumeurs des sinus endodermiques (146) (147). La même recherche est négative sur les coupes de carcinome embryonnaire et de séminome. La méconnaissance d'éléments de tumeurs des sinus endodermiques devrait expliquer la fréquence des taux élevés rencontrés dans les tumeurs précédemment classées tératocarcinome (148).



La perméabilité de la barrière placentaire à l'AFP explique l'élévation physiologique rencontrée pendant la grossesse. Mise à part les tumeurs du testicule, une élévation pathologique peut être notée dans les hépatomes, dans les états de régénération hépatique importante tels qu'hépatite, cirrhose, métastase hépatique, dans les autres cancers digestifs, enfin dans les cancers du poumon et du sein.

Pour ce qui est des tumeurs germinales du testicule, il n'y a pas de faux positif :

- les séminomes purs ont des taux normaux
- les tumeurs germinales non séminomateuses ont un taux significativement élevé dans 70 à 90 % des cas selon les auteurs (1).
- les tumeurs des sinus endodermiques caractéristiques de l'enfant s'accompagnent des taux les plus élevés.

La variation des résultats parmi les publications s'explique par l'utilisation de techniques de dosage différents ; habituellement, un gain en sensibilité entraîne une perte de spécificité (le dosage radio-immunologique étant la plus sensible des cinq méthodes actuellement employées).

### 3/ ACE

Non spécifique, il peut être élevé chez les sujets normaux, les fumeurs, ainsi que dans de nombreuses tumeurs autres que les tumeurs germinales du testicule, dans 30 à 40 % desquelles son élévation peut être isolée ou associée à celle de AFT ou HCG ou les deux.

### 4/ Intérêt des marqueurs

#### a) Rectification du diagnostic histologique

Dans une tumeur classée séminome, un taux élevé d'AFP signe la présence d'éléments non séminomateux, la persistance d'un taux élevé d'HCG après irradiation la rend hautement suspecte. Probablement, lymphadénectomie et/ou chimiothérapie aurait été respectivement le traitement indiqué dans ces cas-là. Seule une étude prospective randomisée permettra de l'affirmer.



b) Amélioration de l'élévation du stade réduisant les erreurs de l'évaluation clinique à 10 %.

c) Diagnostic

- de métastases révélatrices d'une tumeur testiculaire latente infraclinique, ou ayant régressée spontanément, posant le problème du diagnostic différentiel avec une tumeur germinale extra-gonadique.

- de récidives infracliniques : chez un patient en apparente rémission, un taux élevé d'AFP ou HCG signe la présence d'une récidive. Le dosage de la sous-unité  $\alpha$  HCG par cathétérisme veineux sélectif a pu en permettre la localisation dans certains cas (demi-vie de  $\alpha$  HCG = 20 mn).

L'amélioration de la sensibilité du dosage immunologique d'HCG après concentration de l'hormone dans l'urine peut permettre le diagnostic de récidive tumorale échappant au dosage sanguin.

d) Surveillance du traitement

L'évolution de la courbe des taux sanguins des marqueurs par rapport au temps, permet d'apprécier l'efficacité du traitement sur le volume cible tumoral.

L'étude de la cinétique cellulaire de ces tumeurs est intéressante pour les raisons suivantes (67) :

- . disponibilité d'un modèle expérimental animal, le tératome de la souris 129 J,
- . précision des méthodes de dosage, en particulier radioimmunologique,
- . étroite relation entre taux sanguin et volume tumoral,
- . possibilité d'essai in vitro à partir de tissu tumoral disponible après exérèse chirurgicale chez l'homme,
- . connaissance du métabolisme des marqueurs chez l'homme, avec estimation de la secrétion à l'échelon cellulaire, de l'ordre de 0,0026 à 0,0005 pg/cellule/jour pour AFP, et de l'ordre de 0,0006 à 0,01774 pg/cellule/jour pour HCG.



L'étude de la cinétique cellulaire de ces tumeurs par le biais des marqueurs permettra d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie en particulier.

- La fiabilité des marqueurs autorise déjà la modification, voire l'initiation, d'un traitement chez un patient en apparente rémission, mais présentant des marqueurs élevés.

#### e) Valeur pronostique

Donnée par l'évolution de la courbe d'AFP sous l'effet du traitement ; une normalisation des taux avec une pente rapide est favorable, et inversement. La négativation des marqueurs après orchidectomie est d'un excellent pronostic.

#### f) appréciation de la conversion du type histologique

Les marqueurs plus sensibles que l'histologie classique, permettent seuls d'affirmer la conversion d'une tumeur germinale du testicule en tératome mature.

### 5/ Interprétation des dosages

L'interprétation correcte des marqueurs doit tenir compte de leur métabolisme : demi-vie d'HCG = 24 h, AFP = 5 jours.

Les décisions thérapeutiques ne peuvent se prendre que sur des dosages répétés, de façon à éviter en particulier, une interprétation erronée due à la persistance de marqueurs circulants résiduels, secrétés avant l'exérèse de la tumeur primitive ou de ses métastases.



## II - Dosages endocrinologiques

### 1/ Testostérone

Le taux sanguin et le taux d'excrétion urinaire de la testostérone sont mal connus chez les patients porteurs de tumeur germinale du testicule. Le fait qu'expérimentalement l'addition d'HCG au milieu d'une culture tissulaire testiculaire puisse théoriquement entraîner une hyperplasie des cellules de Leydig avec une élévation du taux de testostérone du milieu, suggère que l'on devrait trouver une augmentation du métabolisme de la testostérone, chez les patients porteurs de tumeur sécrétant HCG.

Si ce fait se trouvait confirmé, un taux normal de testostérone associé à un taux élevé d'HCG pourra s'expliquer, soit par :

- l'insensibilité des cellules cibles à HCG
- l'inactivité biologique d'HCG
- une anomalie dans le métabolisme de la testostérone elle-même.

### 2/ Oestrogènes

Des taux sanguins ou urinaires élevés ont été rapportés dans les tumeurs germinales du testicule, particulièrement dans celles contenant des éléments trophoblastiques, et peuvent expliquer la gynécomastie observée chez certains patients.

Le lieu de synthèse des oestrogènes serait la cellule trophoblastique qui, comme au niveau du placenta, contient les enzymes aromatiques capables de transformer androgènes en oestrogènes : la conversion d'androgènes marqués en oestrone et oestradiol par culture tissulaire trophoblastique tumorale, a été démontrée par PATTILLO (106) et KIRSCHNER (75).

### 3/ LH

Un taux élevé de LH peut entraîner un faux taux positif d'HCG urinaire. Deux facteurs peuvent expliquer une élévation de LH :

- la croissance tumorale qui détruit le parenchyme testiculaire
- l'orchidectomie unilatérale ou bilatérale.



#### 4/ HCS : Human Chorionic Somatomamotrophin

Encore mal connue, d'origine placentaire, d'effet biologique comparable à l'hormone de croissance hypophysaire et à la prolactine, elle pourrait induire une gynécomastie soit seule, soit en présence d'une élévation oestrogénique.

Elle se voit en association avec HCG, dans les tumeurs malignes secrétantes, dont les tumeurs germinales du testicule.

### BILAN RADIOLOGIQUE

-----

#### 1 - Examen de routine

Clichés pulmonaires simples de face et de profil, à la recherche de métastases pulmonaires, complétés par des clichés tomographiques si nécessaire.

UIV à la recherche de signes pouvant évoquer une atteinte ganglionnaire rétropéritonéale, et d'anomalies anatomiques rénales, pouvant avoir une importance dans la réalisation d'une lymphadénectomie rétropéritonéale.

#### 2 - Lymphographie pédieuse (38) (105) (155)

Elle permet :

- . l'appréciation clinique du stade
- . la surveillance de l'évolution clinique par la répétition de clichés simples
- . la détection de récurrence
- . l'appréciation de la qualité du curage en per et/ou en post-opératoire
- . la révélation éventuelle de métastases médiastinales ou supra-claviculaires, par la réalisation du cliché pulmonaire à 24 h.



Son interprétation est sujette à des erreurs, soit :

- par défaut, de l'ordre de 25 % , pouvant s'expliquer soit par :
  - . un envahissement microscopique
  - . l'existence de métastase située en dehors des voies de drainage habituellement opacifiées par la lymphographie
  - . un défaut d'interprétation.
- par excès, de l'ordre de moins de 5 %

Le rapport variable de série à série, entre le nombre de stade I et le nombre de stade II dans la même série, rend difficile les comparaisons entre séries, qui le plus souvent présentent des résultats sous forme globale.

L'inévitable imprégnation huileuse pulmonaire, suivant la réalisation d'une lymphographie, entraîne une réduction de la valeur fonctionnelle pulmonaire de l'ordre de 10 %, pendant les 24 à 36 premières heures.

Ceci amène à :

- . différer de 48 h toute anesthésie générale
- . se passer de lymphographie chez un patient porteur de métastases pulmonaires multiples, ou présentant une valeur fonctionnelle pulmonaire anormale, souvent secondaire à l'administration préalable de fortes doses de Bléomycine.

### 3 - Les examens spéciaux

Ils serviront à apprécier les possibilités d'exérèse chirurgicale des adénopathies rétropéritonéales jugées volumineuses à l'interprétation des examens précédents :

- . cavographie
- . aortographie abdominale
- . SCANNER permettant de préciser les rapports avec les autres organes, plus particulièrement gros vaisseaux, duodénum, paroi postérieure de l'abdomen.



## STADES CLINIQUES (classification proposée par le MSKCC)

Le pourcentage d'erreur d'appréciation du stade par les méthodes d'investigations cliniques a progressivement diminué avec l'amélioration de ces dernières :

- le bilan le plus simple, qui associait examen clinique, cliché pulmonaire, UIV, donnait 10 % d'erreur pour les séminomes et 50 % d'erreur pour les tumeurs germinales du testicule non séminomateuses, par rapport au stade défini anatomo-pathologiquement (WHITMORE).

- ultérieurement, l'usage de la lymphographie a respectivement réduit le pourcentage d'erreur à 5 % pour les séminomes, et 25 % pour les tumeurs germinales du testicule non séminomateuses.

- actuellement, l'usage des marqueurs doit avoir réduit ce pourcentage à 10 % pour les tumeurs de type non séminomateux.

### STADE I

- . Etude clinique complète négative
- . ou négativation des marqueurs qui étaient positifs avant orchidectomie

### STADE II

A - Bilan clinique négatif mais persistance de marqueurs positifs après orchidectomie

- 1 - curage négatif, persistance de marqueurs positifs = stade III
- 2 - curage négatif, négativation des marqueurs = stade II  
(micrométastases non révélées par l'anatomo-pathologie)
- 3 - curage positif :
  - . négativation des marqueurs = stade II
  - . persistance des marqueurs = stade III



B - Bilan clinique positif

- 1 - lymphographie positive et/ou UIV positive avec ou sans marqueurs positifs
- 2 - masse cliniquement palpable, lymphographie positive ou négative, UIV positive ou négative, marqueurs positifs ou négatifs.

STADE III

- A - Marqueurs positifs isolés après curage (Stade II A1)
- B - Evidence clinique de métastases soit médiastinales, supraclaviculaires ou inguinales, accompagnées ou non de métastases rétropéritonéales.
- C - Evidence clinique de métastases viscérales avec ou sans métastases rétropéritonéales.



## STADES \_ANATOMOPATHOLOGIQUES\_ (classification proposée par le MSKCC)

La classification de BODEN et GIBB qui, en 1951, propose trois stades, sert de canevas à celle proposée ci-dessous : elle ne fait qu'ajouter des subdivisions définissant des sous-groupes thérapeutiques et pronostiques.

### STADE I

Tumeur limitée au testicule et à ses annexes.

- A - Tumeur n'ayant pas franchi l'albuginée
- B - Tumeur ayant franchi l'albuginée, envahissant un ou plusieurs des éléments suivants : épididyme, cordon spermatique, enveloppes testiculaires, scrotum.
- C - Présence d'envahissement lymphatique et/ou vasculaire sanguin
- D - Geste chirurgical préalable : orchidopexie ou biopsie ou autres geste inguinal ou scrotal.

### STADE II

Envahissement ganglionnaire rétropéritonéal.

- A - Diagnostic microscopique
- B - diagnostic macroscopique, exérèse complète
- C - Diagnostic macroscopique, exérèse incomplète et/ou contamination per-opératoire.
- D - Diagnostic macroscopique, exérèse impossible.

### STADE III

Extension au-delà des ganglions rétropéritonéaux.

- A - Métastases ganglionnaires autres que rétropéritonéales
  - 1 - inguinale
  - 2 - médiastinale
  - 3 - supraclaviculaire
  - 4 - cervicale



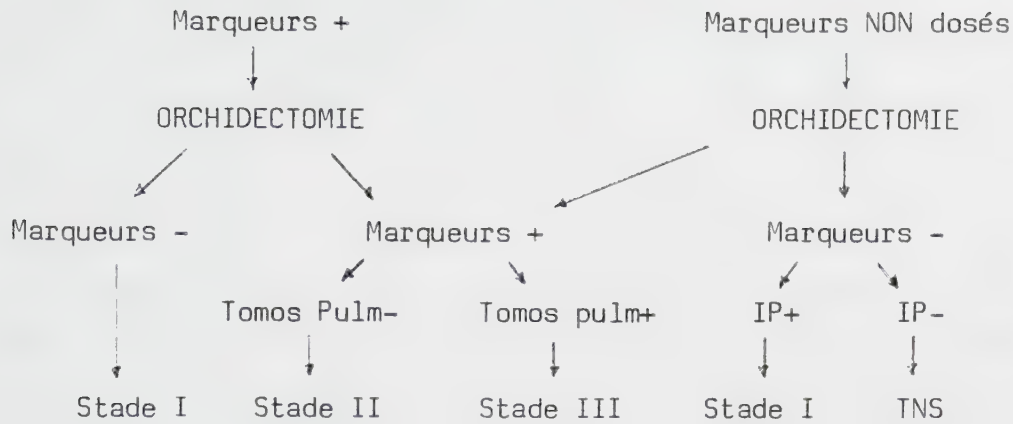
B - Métastases pulmonaires

1 - solitaire

2 - multiple

C - Métastases viscérales multiples.

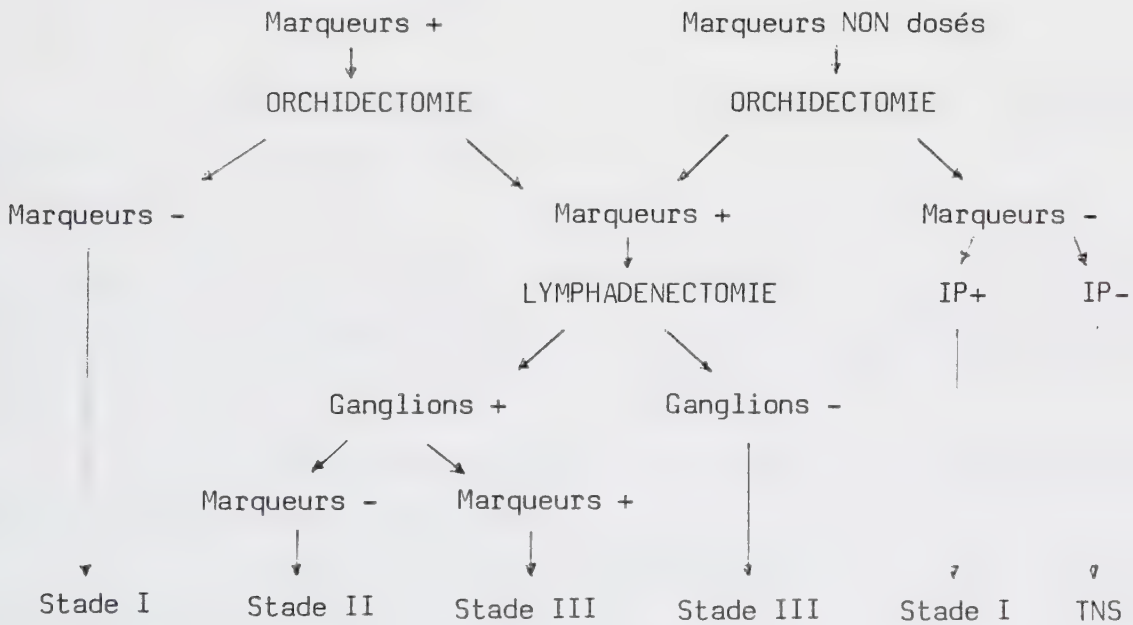




Stades CLINIQUES selon les marqueurs après orchidectomie (d'après JAVADPOUR)

IP : immunoperoxidase

TNS : tumeur non secrétante



Stades ANATOMO-PATHOLOGIQUES en fonction des marqueurs après orchidectomie et lymphadénectomie (d'après JAVADPOUR)

IP : immunoperoxidase

TNS : tumeur non secrétante



## TRAITEMENT CHIRURGICAL

### INTRODUCTION

-----

1°/ Au début de ce siècle, la compétition entre radiothérapeutes et chirurgiens naît de la reconnaissance de l'anatomie du drainage lymphatique du testicule, dont les premières descriptions anatomiques précises ont d'abord été faites par MOST et CUNEO, et plus tard par JAMIESON, DOBSON et ROUVIERE (119).

2°/ Lors de la 2ème guerre mondiale, un regain d'intérêt naît de l'association fortuite :

- de l'examen médical d'un très grand nombre d'hommes jeunes en âge d'activités militaires.
- au développement de la radiothérapie
- enfin, à la présence simultanée d'anatomopathologistes, radiothérapeutes et chirurgiens partageant cet intérêt mutuel, dans de nombreux centres et plus particulièrement au Walter Reed Hospital.

3°/ La seule approche logique des tumeurs germinales du testicule ne peut être que multidisciplinaire.

Alors que chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ont une efficacité indéniable mais isolément limitée, les tumeurs germinales du testicule, les tumeurs solides plus généralement, sont à considérer comme maladies de caractère systémique, que leur confère leur potentiel métastatique.

La difficulté réside dans la définition de la combinaison optimale synergique de ces trois disciplines :

- la chirurgie permet le traitement du siège primitif, la définition du stade et le traitement des métastases.
- la radiothérapie permet également le traitement des métastases et peut être employée comme traitement complémentaire de la chirurgie.
- la chimiothérapie a un rôle primordial dans le traitement des métastases, elle peut être complémentaire soit de la chirurgie, soit de la radiothérapie.



## RAPPEL ANATOMIQUE

L'amélioration des connaissances concernant le drainage lymphatique du testicule a d'abord bénéficié :

- d'études anatomiques réalisées par MOST (98), CUNEO (31), JAMIESON, DOBSON (66), puis ROUVIERE (119).
- puis d'études sur le vivant, du fait du développement de l'étude radiologique et de la chirurgie des tumeurs germinales du testicule.
  - . la lymphographie a été étudiée par BUSCH (16) (17), CHIAPPA (24), SAYEG (121), WAHLQVIST (156).
  - . l'exploration chirurgicale topographique minutieuse a été réalisée par WHITMORE, RAY (116).

1°/ Les données anatomiques ainsi établies sont les suivantes :

a) le drainage lymphatique du testicule proprement dit s'effectue par quatre à huit troncs lymphatiques, qui quittent ce dernier pour gagner le cordon spermatique, franchir l'orifice interne du canal inguinal avec les autres éléments du cordon, puis prendre une direction verticale ascendante le long des vaisseaux spermatiques. Au dessus du point de croisement des vaisseaux spermatiques avec l'uretère, les troncs lymphatiques s'épanouissent et, décrivant des courbes concaves vers le bas, tendent à gagner les ganglions paracaves, précaves, inter-aortico-caves, pré-aortiques, étagés de la bifurcation aortique aux pédicules rénaux.

Le drainage se poursuit en direction de la citerne de PECQUET, située à la face antérieure des corps vertébraux L1 et L2, puis du canal thoracique qui s'abouche dans la veine sous clavière.

b) le drainage lymphatique de l'épididyme se fait en direction des ganglions iliaques ; celui du scrotum, en direction des ganglions inguinaux.

2°/ Données de l'examen anatomo-pathologique des spécimens chirurgicaux :

- le drainage lymphatique du testicule droit s'effectue préférentiellement selon l'ordre suivant : dans les ganglions inter-aortico-caves, précaves,



pré-aortiques, paracaves, iliaques primitifs droits, iliaques externes droits.

- le drainage lymphatique du testicule gauche s'effectue préférentiellement selon l'ordre suivant : dans les ganglions para-aortiques, pré-aortiques, iliaques primitifs gauches, iliaques externes gauches (116).

### 3°/ Données de la radiologie

- la lymphographie pédieuse remplit la plupart des ganglions mais pas tous. Certains ne sont révélés que par la réalisation d'une lymphographie testiculaire ou funiculaire (16) (24).

- le remplissage controlatéral de la droite vers la gauche est connu, et peut être immédiat ; alors que le remplissage de la gauche vers la droite est rare, et n'apparaît qu'après le remplissage des ganglions ipsilatéraux gauches.

Les variations des constatations anatomo-pathologiques faites au sujet des tumeurs germinales du testicule peuvent s'expliquer séparément ou à la fois par :

- une disposition anatomique naturellement différente selon les sujets ;
  - . existence d'un tronc lymphatique à droite communicant avec le canal thoracique
  - . disposition variable des anastomoses lympho-veineuses entre le canal thoracique et le réseau vasculaire veineux.

- l'existence de troubles fonctionnels au sein du réseau lymphatique secondaires :

- . soit à un geste chirurgical locorégional
- . soit au développement de la maladie elle-même.

Du fait de l'impossibilité d'emprunter les voies de drainage habituelles, le courant lymphatique utilise le réseau lymphatique controlatéral, les anastomoses lympho-veineuses et lympho-viscérales.

Il apparaît ainsi impossible de réaliser techniquement en routine quotidienne l'évidement de tous les sites potentiels de dissémination lymphatique.



## TECHNIQUES\_CHIRURGICALES

### I - Limites de l'exérèse

Si le principe de la bilatéralité de l'exérèse est unanimement admis, la définition des limites précises de l'exérèse bilatérale varie d'une école à l'autre.

Les limites du curage rétropéritonéal bilatéral et du curage rétropéritonéal bilatéral modifié, tels qu'il sont couramment pratiqués au MSKCC, sont les suivantes (116) :

#### 1/ Lymphadénectomie bilatérale

Les limites sont les pédicules rénaux en haut, la bifurcation aortique en bas, les uretères latéralement ; elles comprennent une dissection des vaisseaux iliaques communs, du tiers proximal des vaisseaux iliaques externes des deux côtés, ainsi que des pédicules spermaticques en totalité du côté de la tumeur et du tiers supérieur seulement de l'autre côté.

La lymphadénectomie consiste en l'exérèse de tout le tissu situé en avant, latéralement et en arrière des vaisseaux pré-cités.

#### 2/ Lymphadénectomie bilatérale modifiée

##### a) tumeur testiculaire droite

Dissection des faces antérieure, latérale, externe et postérieure de la veine cave inférieure, s'étendant des vaisseaux rénaux à la bifurcation aortique ; dissection de la face antérieure de l'aorte s'étendant de la veine rénale gauche à la bifurcation aortique, avec le plus souvent, conservation de l'artère mésentérique inférieure ; dissection de la face latérale gauche de l'aorte sur 4 cm vers le bas, en dessous de l'origine de l'artère rénale gauche et latéralement, jusqu'à la veine spermaticque gauche ; dissection de la bifurcation aortique, des vaisseaux iliaques primitifs droits et des vaisseaux iliaques externes droits sur 2 cm.



### b) tumeur testiculaire gauche

Dissection des faces antérieure, postérieure, latérales externe et interne (espace inter-aortico-cave) de l'aorte s'étendant en haut des vaisseaux rénaux à la bifurcation aortique en bas ; dissection de la face antérieure de la veine cave, des vaisseaux rénaux à la bifurcation aortique ; dissection de la bifurcation aortique, des vaisseaux iliaques primitifs gauches et des deux centimètres proximaux des vaisseaux iliaques externes ; la ligature de l'artère mésentérique inférieure est parfois nécessaire.

La limite ipsilatérale de la dissection est l'uretère ; le tronc sympathique ipsilatéral est habituellement conservé, mais les rameaux communicants sont sacrifiés de L1 à L3 ; les vaisseaux rénaux sont soigneusement disséqués sur 3 ou 4 centimètres, à partir de l'aorte ou de la veine cave ; les vaisseaux spermatiques ipsilatéraux sont enlevés en totalité.

## II - Voies d'abord

Chronologiquement, ont été décrites :

- . la voie extrapéritonéale lombo-inguinale de CHEVASSU (1910) (21)
- . la voie thoraco-abdominale de COOPER (1950) (30)
- . la voie abdominale transpéritonéale de MALLIS et PATTON (1958) (90)
- . la voie extrapleurale, extrapéritonéale de NAGAMATSU (1963) (102)
- . l'incision en chevron de CHUTE (1967) (25)

Les voies d'abord les plus utilisées à l'heure actuelle sont : la voie abdominale transpéritonéale et la voie thoraco-abdominale. La voie lombo-inguinale extrapéritonéale permet une moins bonne exposition que les autres voies d'abord, non seulement au delà de la ligne médiane, mais également au-dessus des vaisseaux rénaux.

### 1/ Voie thoraco-abdominale

Décrite par VON MIKULICZ en 1896, COOPER fut le premier à l'utiliser en 1950 pour lymphadénectomie rétropéritonéale.



L'incision part de la 10<sup>e</sup> côte sur la ligne axillaire postérieure, et est poursuivie en bas et en avant dans la fosse iliaque, jusqu'au contact des muscles droits de l'abdomen. Après résection de la 10<sup>e</sup> côte, les espaces pleuraux et rétropéritonéaux sont ouverts et le diaphragme incisé.

Si l'incision du côté droit permet une exposition satisfaisante au delà de la ligne médiane et vers le haut, jusqu'au niveau de l'artère mésentérique supérieure, lors de l'incision pour tumeur testiculaire gauche, la dissection est rendue difficile du fait des artères mésentériques supérieure et inférieure.

Les autres inconvénients sont l'allongement de la durée opératoire, par l'ouverture et la fermeture de la plaie ainsi que la nécessité de drainer la plaie les 24 premières heures.

## 2/ Voie transabdominale

Primitivement utilisée par ROBERTS en 1902, elle fut reprise par PATTON et MALLIS en 1958.

C'est la technique qui a été utilisée dans les 450 dernières lymphadénectomies au MSKCC. Elle permet une dissection facile de part et d'autre de la ligne médiane, ainsi qu'au niveau des vaisseaux rénaux. Une meilleure exposition vers le haut peut être obtenue facilement par extension au niveau du 8<sup>e</sup> ou 9<sup>e</sup> espace intercostal.

L'ouverture et la fermeture de la plaie sont très rapides. Cette voie permet un abord optimal des gros vaisseaux et comparativement à la voie thoraco abdominale, présente une moindre morbidité per-opératoire.



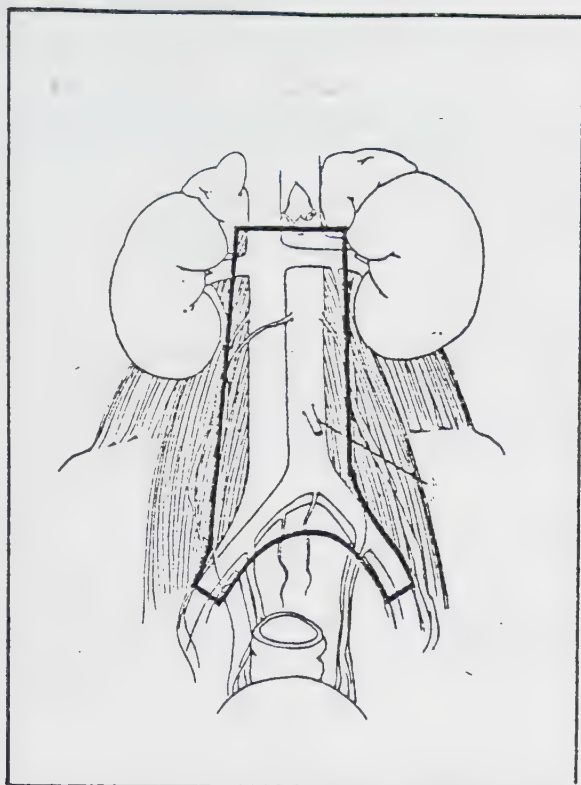


Fig. 1

Lymphadénectomies préconisées par WHITMORE :

- lymphadénectomie bilatérale : Fig. 1
- lymphadénectomie bilatérale modifiée
  - . Tumeur G Fig. 2
  - . Tumeur D Fig. 3

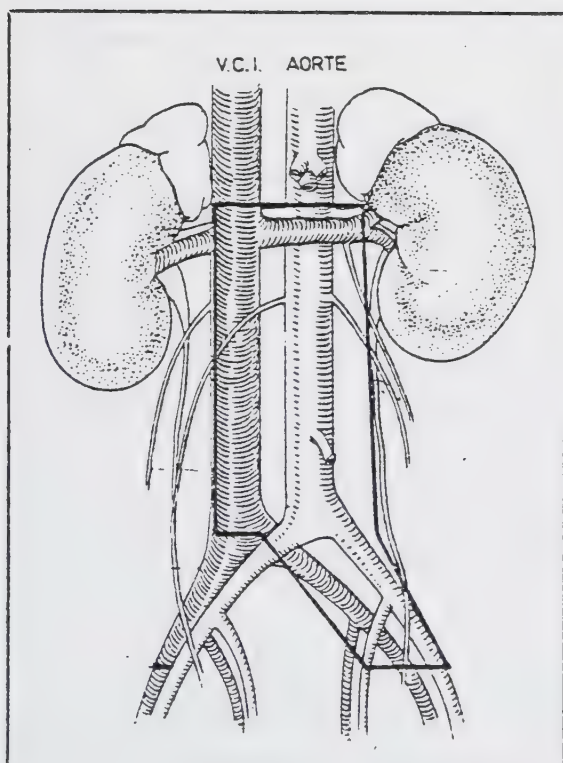


Fig. 2

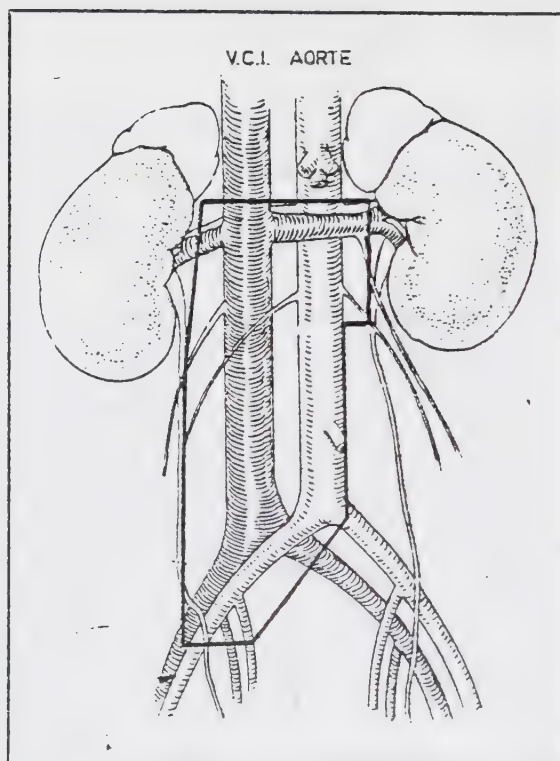


Fig. 3



## INDICATIONS CHIRURGICALES ET LEUR DISCUSSION

### STADE I

Le seule approche thérapeutique correcte est l'orchidectomie décidée après énucléation de la bourse, sur l'inspection et la palpation du testicule à travers ses enveloppes laissées intactes, sans biopsie confirmative préalable.

C'est accepter la possibilité d'enlever un testicule tumoral non néoplasique, mais surtout, prévenir le risque de contamination ou de dissémination iatrogène résultant d'une incision préalable des enveloppes avec ou même sans biopsie.

Naturellement, l'extension locale primaire d'une tumeur négligée, n'apparaît que longtemps après la survenue de métastases à distance. Elle se fait aux points de passage des éléments vasculo-nerveux du testicule à travers la barrière naturelle qu'est l'albuginée. Les biopsies et certaines techniques d'orchidopexie sont les exceptions à cette règle.

L'orchidopexie est le geste thérapeutique unanimement admis dans le traitement des tumeurs du testicule. Sans mortalité ni morbidité, il peut s'accompagner dans le même temps de la mise en place d'une prothèse testiculaire.

Chez un patient n'ayant subi préalablement aucun geste local, l'orchidopexie, correctement réalisée, permet un contrôle local dont la qualité n'a pas d'équivalence parmi les autres tumeurs solides.

La biopsie préalable ou l'orchidectomie mal faite, ainsi que tout geste chirurgical inguino-scrotal préalable, augmentent le risque de récurrence locale probablement de dissémination à distance (165) (9). Le traitement nécessite dans ces cas une incision en forme de raquette, permettant la ligature haute du cordon, et l'exérèse rétrograde de tout le tissu cutané potentiellement contaminé, comprenant une partie du scrotum ipsilatéral.

La possibilité d'envahissement ganglionnaire lymphatique inguinal homolatéral amène à discuter deux attitudes :

- . curage

- . ou plutôt, abstention, du fait de l'importante morbidité de ce geste, du faible risque de métastase (bien qu'imprécisément évalué (91) (92) (115))



(69)), enfin de la possibilité de surveillance étroite par examens cliniques répétés, permettant à tout moment d'en prendre la décision.

Le rôle précis de l'orchidectomie comme méthode thérapeutique isolée est rendue difficile depuis l'usage de la lymphadénectomie rétropéritonéale, de la radiothérapie et de la chimiothérapie ; il est estimé par WHITMORE, à un tiers des tumeurs non séminomateuses et plus de la moitié des séminomes.

De toutes les méthodes diagnostiques récentes (ultrasonographie, thermographie, radiographie testiculaire de contact, aspiration à l'aiguille fine, scanner (118) (53)) aucune ne menace l'orchidectomie. Les marqueurs biologiques ne peuvent confirmer un diagnostic clinique, que lorsqu'ils sont positifs.

Le rôle de l'antigène F9 (61) (62), que peuvent sécréter les carcinomes embryonnaires, comme méthode diagnostique et moyen de surveillance thérapeutique reste à établir.

Le succès obtenu chez certains patients traités par orchidectomie isolée suggère qu'avec la précision actuelle des techniques permettant de définir le stade, l'amélioration future de ces techniques permettra la sélection d'un groupe de patients chez qui, la seule orchidectomie apportera un taux de guérison approchant de 100 % (163).

La lymphadénectomie bilatérale étant à l'heure actuelle, le moyen le plus sûr d'affirmer l'absence d'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal définissant le stade I, elle reste le "moyen thérapeutique" le plus employé dans le traitement des stades I après orchidectomie.

En conclusion, l'orchidectomie correctement exécutée n'a pas de mortalité, une faible morbidité, permet un diagnostic histologique et une évaluation du stade local, contrôle le foyer tumoral primaire, supprime toute source de dissémination ultérieure, et finalement, peut être curative en elle-même.

Elle constitue au moins actuellement, la moins controversée des méthodes thérapeutiques disponibles à ce jour.



## STADE II

### 1/ Principes

L'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal est souvent le premier et le seul site de métastase, comme le démontre 63 % de survie dans un groupe de patients traités par orchidectomie et lymphadénectomie rétropéritonale (85) ; l'envahissement des ganglions lombaires pouvant être le premier et l'unique site, leur éradication contrôle alors la maladie.

Cette réponse favorable au traitement régional approprié est unique parmi les tumeurs solides, d'autant plus que le siège de la tumeur primitive est habituellement située à 25 ou 35 cm du site des métastases ganglionnaires.

Les échecs thérapeutiques parmi les stades I chirurgicaux (10 à 15 %) sont la conséquence, soit :

- . d'une dissémination vasculaire précoce et de métastases pulmonaires non diagnosticables, ce qui est rare à l'exception des choriocarcinomes.
- . de la méconnaissance par l'anatomo-pathologiste de ganglions envahis : le risque d'erreur existe, le nombre de ganglions à examiner pouvant parfois dépasser la centaine, les coupes sériées de chacun n'étant pas réalisables en examen de routine.
- . d'un curage incomplet par le chirurgien, qui se traduira par la survenue d'une "pseudorécidive rétropéritonéale" après une lymphadénectomie apparemment négative. La fréquence de ces pseudo-récidives rétropéritonéales est estimée à moins de 5 % (69) (11).
- . des variations anatomiques individuelles du drainage lymphatique testiculaire, des variations des limites anatomiques de la lymphadénectomie selon les chirurgiens.

La lymphadénectomie est la plus précise des méthodes de diagnostic de dissémination rétropéritonéale ganglionnaire :

- . 10 à 15 % des métastases ainsi révélées échappent aux méthodes cliniques comprenant : lymphographie, marqueurs biologiques.



. l'amélioration de ces dernières, ne fera qu'affaiblir le rôle de la lymphadénectomie comme moyen de définition du stade. La biopsie de l'aiguille fine (skinny needle biopsy) des ganglions suspects en tomographie axiale ou en lymphographie est une possibilité qui reste à explorer.

La régression spontanée des métastases ganglionnaires est rare (64) (5). L'absence de traitement ou un traitement inapproprié est rapidement fatal.

Isolément, chacune des trois disciplines peut contrôler l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal. Les possibilités de la radiothérapie et de la chimiothérapie surtout, sont sûrement actuellement sous estimées du fait qu'on ne les utilise le plus souvent que dans le traitement des métastases volumineuses, jugées cliniquement inopérables ou chirurgicalement démontrées non résécables (158) (29).

## 2/ Techniques chirurgicales

De toutes les techniques utilisées, aucune n'a pu faire la preuve de sa supériorité de façon convaincante ; les taux de survie obtenus avec chacune d'entre elles, que la lymphadénectomie soit positive ou négative, ne présentent pas de différence significative.

Les seules incertitudes restent les limites de la dissection au dessus des pédicules rénaux, ainsi que du côté opposé à celui de la tumeur primitive.

Bien que l'envahissement ganglionnaire au dessus des vaisseaux rénaux (41) (40) et au delà de la ligne médiane puisse être démontré par la lymphographie et par le curage ganglionnaire, sa fréquence reste imprécise, en particulier du fait de l'absence de définition claire de ce que constitue, ipsilatéral par rapport à controlatéral.

Théoriquement, le taux de survie après lymphadénectomie devrait être lié à l'étendue du curage : rien de tel n'a pu être démontré pour plusieurs raisons dont :

- . les variations dans la performance du chirurgien d'un malade à un autre



- . la fréquence des descriptions incomplètes concernant l'extension du curage ;
- . l'absence ou presque de sous classification en fonction du type histologique, du site, de la taille et du nombre des ganglions envahis ;
- . les variations dans l'examen de l'anatomo-pathologiste ;
- . l'usage varié de la radiothérapie et de la chimiothérapie comme traitement complémentaire.

L'étendue du curage peut se définir en fonction des critères suivants (MSKCC) :

- . taux de marqueurs après orchidectomie
- . données de la lymphographie
- . données de l'examen préliminaire, suivant la laparotomie

Ainsi, un curage bilatéral complet est jugé nécessaire devant (163) :

- . la persistance de marqueurs positifs après orchidectomie ; quand ils sont négatifs la discussion reste ouverte (négatifs ou négativation)
- . une lymphographie positive ; mais une lymphographie négative ne l'exclut pas

. la suspicion d'envahissement ganglionnaire lors de l'examen clinique préalable juste après laparotomie. Dans 90 % des cas, l'examen clinique sera ultérieurement confirmé par l'anatomo-pathologie (116). L'examen extemporané de ganglions suspects peut aider à poser l'indication.

Lorsque les marqueurs, la lymphographie, et l'examen après laparotomie sont négatifs, le curage bilatéral est modifié.

L'envahissement épидидymaire est une indication de curage étendu jusqu'à l'arcade crurale du côté de la tumeur, ainsi qu'aux ganglions obturateurs.

Chez les patients ayant eu, soit un geste chirurgical inguinal ou scrotal préalable, soit une biopsie testiculaire, soit une orchidectomie trans-scrotale ou orchidectomie inguinale basse, et n'ayant pas d'envahissement épидидymaire ou funiculaire à l'examen anatomo-pathologique, l'extension du curage inguinal aux métastases cliniquement décelables.



### 3/ Résultats

L'interprétation des résultats doit tenir compte du fait suivant : les résultats de la chirurgie seule sont obtenus chez des patients dont le stade est défini histologiquement ; alors que le stade des patients traités par radiothérapie, est défini cliniquement.

#### Stade I

Les taux de survie voisins de la chirurgie chez les patients classés stade I histologiquement, et de la radiothérapie chez les patients classés stade I cliniquement, sont une preuve de l'efficacité de la radiothérapie sur l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal minime. En effet, tenant compte des faux résultats négatifs de la lymphographie, et en l'absence de l'usage de marqueurs biologiques, les patients classés stade I cliniquement, contiennent au minimum 20 % de métastases ganglionnaires rétropéritonéales.

Bien que le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des métastases ganglionnaires rétropéritonéales minimes n'ait pas été testé isolément, la démonstration de son efficacité dans certains cas de métastases rétropéritonéales volumineuses (158) (29) suggère qu'elle peut être efficace sur les métastases minuscules.

Il est clair que nous disposons de méthodes capables de contrôler les métastases rétropéritonéales, la question est de savoir comment les utiliser de façon optimale.

#### Stade II

a) l'apparent meilleur taux de survie des patients classés histologiquement stade II, et traités chirurgicalement, par rapport à ceux classés cliniquement stade II, et traités par radiothérapie, est à interpréter en connaissance des faits suivants :

- exclusion de certaines séries chirurgicales des patients jugés chirurgicalement non résécables (133).

- exclusion des séries chirurgicales "pures", des patients chez qui un traitement radiothérapique a été rendu nécessaire, soit par une contamination tumorale per-opératoire, soit par la découverte d'adénopathies massives.



- inclusion dans les séries chirurgicales, et exclusion des séries radiothérapiques, des patients porteurs de micrométastases méconnues cliniquement.

Bien que sujet à ces critiques, les résultats démontrent la capacité de la lymphadénectomie à contrôler les métastases régionales, dans un pourcentage de cas appréciable.

b) Le taux de survie à trois ans, en fonction des métastases rétro-péritonéales, a été étudié dans une série de patients traités par radiothérapie isolée, il est de (TYRELL) (149) :

- . 86 % chez les patients porteurs de ganglions de taille inférieure à 2 cm
- . 33 % seulement chez les patients dont les ganglions ont une taille supérieure ou égale à 2 cm.

Aucune série chirurgicale pure comparable n'a été publiée. Par contre, la chirurgie a pu apporter la guérison de patients porteurs de métastases supérieures à 2 cm, ayant échappé au contrôle de la radiothérapie (149).

c) Le rôle de la chimiothérapie dans le contrôle des malades classés stade I et II est souvent rendu ininterprétable par l'utilisation de la radiothérapie comme traitement complémentaire.

Toutefois, on reconnaît à la chimiothérapie, des succès indiscutables :

- transformation de patients jugés inopérables cliniquement ou démontrés chirurgicalement non résécables en patients chez qui l'exérèse chirurgicale devient réalisable (97).

- stérilisation de métastases rétro-péritonéales diagnostiquées par biopsie

- transformation de tumeur germinale du testicule maligne en tératome mature (63), pouvant s'expliquer de plusieurs façons :

- . effet sélectif de la chimiothérapie qui a détruit les éléments malins d'une tumeur de composition histologique multiple
- . véritable modulation de la différenciation des cellules d'un carcinome embryonnaire



- . enfin, simple évolution naturelle de la tumeur, révélée par la prolongation de la durée de survie, sous l'effet de la chimiothérapie.

La conduite à tenir en présence de ces tératomes reste imprécise :

- ils sont insensibles à la radiothérapie et à la chimiothérapie
- l'ignorance de leur histoire naturelle ne justifie pas le geste chirurgical parfois étendu et risqué nécessaire à leur exérèse complète.
- la nécessité d'un geste chirurgical pour affirmer leur nature histologique, est la seule certitude.

d) Les essais thérapeutiques associant irradiation pré-opératoire, lymphadénectomie, irradiation post-opératoire chez les patients porteurs de stade II sont limités (89) (65) ; ils suggèrent :

- une amélioration des possibilités d'exérèse chirurgicale
- une diminution du taux de récurrence locale
- une diminution du taux de récurrence à distance
- une amélioration du taux de survie des patients de même stade traités uniquement chirurgicalement.

Ainsi, la radiothérapie est digne d'intérêt soit en pré-opératoire, soit en post-opératoire où elle réduit le taux de récurrence locale (20).

Finalement, toutes ces remarques ne font qu'accentuer l'incertitude qui règne quant au choix de la combinaison thérapeutique optimale, concernant les métastases ganglionnaires rétropéritonéales.

#### 4/ Conclusions Stade I et II

a) Actuellement, on peut conseiller aux patients porteurs d'un stade I le choix entre une opération probablement non nécessaire et une irradiation probablement non nécessaire. Le seul avantage solide de la chirurgie, est de fournir des indications concernant le stade qui pourront éventuellement servir de base aux décisions thérapeutiques ultérieures.



La possibilité théorique de guérison des tumeurs du testicule par orchidectomie isolée, l'amélioration des techniques permettant de définir le stade, les succès obtenus par la surveillance étroite de patients développant une récurrence, permettent d'envisager de terminer le traitement actif de certains patients par la seule orchidectomie.

b) L'amélioration des techniques de stadification amènera à contester à la chirurgie son rôle de diagnostic histologique précis des métastases rétropéritonéales.

Mais il est concevable que cette dernière conserve son avantage, si l'expérience clinique démontre ultérieurement, l'intérêt d'une connaissance histologique très précise concernant les nombre, taille et siège de l'envahissement ganglionnaire, définissant ainsi des groupes de patients, dont le traitement optimal sera spécifique sur mesure.

c) La lymphadénectomie peut, à elle seule, contrôler un envahissement ganglionnaire rétropéritonéal ; les données actuelles ne permettent pas d'apprécier clairement son efficacité par rapport aux autres méthodes, irradiation et/ou chimiothérapie ; seules des études prospectives randomisées apporteront la réponse.

d) Finalement, il faut conclure que le raffinement progressif des techniques de définition du stade, les variations au sein des techniques chirurgicales, l'absence de standardisation des méthodes d'examen anatomopathologique, l'absence de sous-classification plus précise des spécimens chirurgicaux, l'usage varié de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie comme moyen thérapeutique complémentaire, rendent futile tout effort tendant à préciser l'impact thérapeutique de la lymphadénectomie, par rapport aux autres méthodes, chez les patients de stade I et II.

e) Commencer le traitement par chirurgie et chimiothérapie, a l'avantage théorique d'apporter un traitement locorégional et systématique efficace, tout en préservant au mieux la moëlle osseuse, puisque quelle que soit la toxicité immédiate de la chimiothérapie, cette toxicité est transitoire, et permettra l'usage de la radiothérapie si celle-ci devient nécessaire.



Résultats de L'ORCHIDECTOMIE + LYMPHADENECTOMIE dans les tumeurs germinales du testicule du type non séminomateux (3 à 5 ans de survie ; stades anatomopathologiques).

| SERIES           |       | CARCINOME<br>EMBRYONNAIRE |                 | TERATOCARCINOME   |                | TOTAUX            |                 |
|------------------|-------|---------------------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| Auteur           | Année | Stade I                   | Stade II        | Stade I           | Stade II       | Stade I           | Stade II        |
| Whitmore         | 1968  | 15/16                     | 5/8             | 28/33             | 4/8            | 43/49             | 9/16            |
| Castro           | 1969  | -                         | -               | -                 | -              | 27/32             | 1/5             |
| Doctor et al.    | 1969  | 1/4                       | 3/4             | 7/9               | 2/3            | 8/13              | 5/7             |
| Kinney et al.    | 1971  | -                         | -               | -                 | -              | -                 | 4/4             |
| Walsh et al.     | 1971  | 10/10                     | 2/3             | 14/15             | 1/1            | 24/25             | 3/4             |
| Bradfield et al. | 1973  | 2/4                       | 0/2             | 8/9               | 1/1            | 10/13             | 1/3             |
| Staebitz et al.  | 1973  | 21/25                     | 11/14           | 10/11             | 1/3            | 31/36             | 12/17           |
| Johnson et al.   | 1976  | 14/18                     | -               | 51/54             | -              | 65/72             | -               |
| Totaux           |       | 63/77<br>(82 %)           | 21/31<br>(68 %) | 118/131<br>(90 %) | 9/16<br>(56 %) | 208/240<br>(87 %) | 35/56<br>(63 %) |
|                  |       | 84/108(78 %)              |                 | 127/147(86%)      |                | 243/296(82%)      |                 |



Résultats de L'ORCHIDECTOMIE + IRRADIATION dans les tumeurs germinales du testicule de type non séminomateux (2 à 10 ans de survie ; stades cliniques).

| SERIES               |       | CARCINOME EMBRYONNAIRE |               | TERATOCARCINOME |               | TOTAUX         |                |
|----------------------|-------|------------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| Auteur               | Année | Stade I                | Stade II      | Stade I         | Stade II      | Stade I        | Stade II       |
| Peckham et al.       | 1974  | 24/31                  | 6/16          | 31/32           | 8/12          | 54/63          | 14/28          |
| Van der Werf-Messing | 1976  | -                      | -             | -               | -             | 26/29          | 16/35          |
| Totaux               |       | 24/31<br>(77%)         | 6/16<br>(38%) | 31/32<br>(97%)  | 8/12<br>(67%) | 80/92<br>(87%) | 30/63<br>(48%) |
|                      |       | 30/47 (64%)            |               | 39/44 (89%)     |               | 110/55 (65%)   |                |

Résultats de L'ORCHIDECTOMIE + LYMPHADENECTOMIE + IRRADIATION \*  
(3 à 10 ans de survie ; stades anatomopathologiques).

| SERIES |       | CARCINOME EMBRYONNAIRE |                 | TERATOCARCINOME |                 | TOTAUX           |                 |
|--------|-------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Auteur | Année | Stade I                | Stade II        | Stade I         | Stade II        | Stade I          | Stade II        |
| Walsh  | 1971  | 5/6                    | 0/4             | 12/13           | 9/12            | 17/19            | 9/16            |
| Maier  | 1973  | 37/51                  | 33/101          | 83/111          | 46/112          | 120/162          | 79/212          |
| Earle  | 1973  | -                      | -               | -               | -               | 11/14            | 10/17           |
| Totaux |       | 42/57<br>(74%)         | 33/105<br>(31%) | 95/124<br>(77%) | 55/124<br>(44%) | 148/195<br>(76%) | 98/245<br>(40%) |
|        |       | 75/162 (46%)           |                 | 150/248 (60%)   |                 | 246/440 (56%)    |                 |

\* Irradiation postlymphadénectomie des patients présentant un envahissement ganglionnaire rétropéritonéal.



### STADE III

1/ Le traitement des patients classés stade III repose sur deux principes susceptibles d'être remis en question :

- les métastases définissant le stade III sont la cause de l'échec thérapeutique
- l'exérèse chirurgicale est la méthode thérapeutique la meilleure. Elle est le plus souvent favorisée par le bon état général de ces sujets jeunes, et par la présence de foyers métastatiques isolés.

### 2/ Traitement des métastases pulmonaires (94) (95) (127) (148)

L'indication chirurgicale n'est posée qu'avec le respect des conditions suivantes :

- état général conférant un risque chirurgical acceptable : la valeur fonctionnelle pulmonaire doit être appréciée avec une attention toute particulière, chez ces patient qui ont souvent reçu préalablement de la Bléomycine, génératrice de pneumonie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont le retentissement sur la valeur fonctionnelle pulmonaire est fréquemment sous estimé à l'examen des clichés pulmonaires simples, et seulement correctement évalué par les tests dynamiques d'exploration fonctionnel pulmonaire.
- sacrifice de parenchyme pulmonaire compatible à la fois avec un geste carcinologique valable et une valeur fonctionnelle pulmonaire restante suffisante, qu'il s'agisse d'une métastase isolée ou de métastases multiples.
- contrôle du siège primitif de la tumeur
- absence de localisation métastatique autre que pulmonaire
- absence d'autre ressource thérapeutique efficace, ce qui signifie le plus souvent après essai de la chimiothérapie.

Sous ces conditions, les indications seront posées, avec pour but :

- de confirmer ou non la suspicion de tératome pulmonaire chez un patient porteur d'un nodule pulmonaire diminuant de volume, stable, ou même en progression, malgré la négativation des marqueurs sous chimiothérapie



- de définir la nature histologique d'un nodule métastatique pulmonaire ne réagissant pas à la radiothérapie ou à la chimiothérapie, chez un patient dont la tumeur primitive a été classée séminome. Le doute sera renforcé si les marqueurs sont positifs.

- enfin, d'éradiquer le dernier foyer évolutif.

### 3/ Traitement des volumineuses tumeurs rétropéritonéales

- en présence de métastases autres que rétropéritonéales, le traitement est celui des stades III : exploration chirurgicale rétropéritonéale après 10 à 12 mois de chimiothérapie.

- alors qu'en présence de volumineuses métastases rétropéritonéales mais sans autre localisation métastatique (stade II), deux choix thérapeutiques sont offerts :

- . chirurgie première cytoréductrice
- . chimiothérapie préliminaire, avec ou sans radiothérapie, suivie dix ou douze mois plus tard, de la chirurgie qui enlèvera les foyers tumoraux résiduels.

En général, même en l'absence d'autre localisation métastatique, si l'exérèse complète de la masse rétropéritonéale semble difficilement réalisable la radiothérapie ou chimiothérapie préliminaire est préférée. C'est souligner l'importance des examens pré-opératoires visant à définir l'opérabilité, lorsque le choix de chirurgie première cytoréductrice est retenu.

Il est préférable de tester la sensibilité à la chimiothérapie avant chirurgie ou radiothérapie, en effet : si en expérimentation animale, la réduction chirurgicale de la masse tumorale, de plusieurs logarithmes, a pu avoir un effet thérapeutique satisfaisant, il apparaît illogique d'appliquer ce principe en pratique clinique, puisque même dans les cas où l'exérèse chirurgicale atteint 90 %, elle ne représente qu'une réduction de la masse tumorale, d'un seul logarithme (163).

4/ En conclusion, la chirurgie semble encore pouvoir assurer au moins deux rôles dans le traitement des stades III :

- le rôle de biopsie : la nécessité de connaître la nature



histologique précise de la tumeur, dans le but d'adapter au mieux la chimiothérapie, peut en faire poser l'indication. (la biopsie à l'aiguille est insuffisante dans ce cas précis).

- le rôle d'exérèse de masse tumorale résiduelle, après chimiothérapie et/ou radiothérapie. Bien que la masse tumorale puisse ne pas contenir de tumeur, et/ou puisse ne contenir qu'une tumeur bénigne, la chirurgie reste la seule méthode capable d'en apporter la certitude.



## COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES DE LA LYMPHADENECTOMIE RETROPERITONEALE

### I - Mortalité

Toutes les fois où la chirurgie est employée seule, la mortalité est pratiquement nulle.

Les possibilités thérapeutiques offertes actuellement par la chimiothérapie et la radiothérapie amènent à opérer des patients en moins bon état général, et de ce fait, devrait contribuer à augmenter la mortalité du geste chirurgical.

### II - Morbidité

#### 1/ Complication de paroi

- infection de l'ordre de 5 %
- éventration, rarement : favorisée par l'infection de paroi, les complications respiratoires et abdominales.

#### 2/ Complications vasculaires veineuses

Thrombophlébite, embolie pulmonaire de l'ordre de 1 %

#### 3/ Complications respiratoires

- l'insuffisance respiratoire aiguë post-opératoire immédiate est rare chez ces patients jeunes. Elle est prévenue, chez ceux ayant reçu préalablement de fortes doses de Bléomycine, par le respect des consignes suivantes, en per et post-opératoire :

- . conservation du pourcentage d'oxygène dans l'air inspiré, au niveau le plus bas, sans jamais dépasser 30 % d'oxygène,
- . conservation d'un bilan liquidien per-opératoire négatif.

- l'atélectasie : complication post-opératoire la plus fréquente au cours des 24 premières heures ; sa fréquence est diminuée par le respect des consignes préventives habituelles :



- . suppression du tabac chez les fumeurs, au moins deux semaines avant l'intervention,
- . physiothérapie respiratoire en pré et post-opératoire.

#### 4/ Complications abdominales des voies d'abord transpéritonéales

a) occlusion post-opératoire mécanique, infectieuse ; son incidence est prévenue par une péritonisation postérieure soignée.

b) hémorragie et pancréatite post-opératoires sont rares.

c) ascite chyleuse : complication heureusement très rare (131).

- le traitement médical est souvent efficace :

- . soit régime diététique lipidique adapté,
- . soit alimentation parentérale complète ;

- l'inefficacité de ces mesures conservatrices devra faire suspecter :

- . soit une compression du canal thoracique par une adénopathie médiastinale métastatique non diagnostiquée,
- . soit une occlusion intestinale avec extravasation lymphatique.

d) lymphocèle amenant à discuter le diagnostic d'une masse rétropéritonéale et nécessitant d'être drainée en cas de compression des vaisseaux, ou des voies excrétrices urinaires (71).

#### 5/ Complications d'ordre sexuel

L'anéjaculation est la seule complication de cet ordre ; érection et orgasme ne sont pas modifiés.

L'anéjaculation s'explique par une lésion ganglionnaire sympathique située entre T12 et L3 (72), et est considérée par certains, malgré les variations anatomiques individuelles, comme la preuve de l'extension du curage bilatéral au niveau des pédicules rénaux.



Il ne s'agit pas d'une éjaculation rétrograde liée à un trouble de l'innervation du col vésical, mais d'un défaut d'émission séminale, s'expliquant par l'absence de péristaltisme déférentiel et l'absence de contraction des vésicules séminales.

Ce trouble est le plus souvent irréversible, et semble peu sensible à la prise de sympathicomimétique de type  $\alpha$  .

La perte de fertilité secondaire à la lymphadénectomie peut être palliée par conservation préalable du sperme, confié à une banque de tissu. La fertilité de ces patients serait déjà diminuée avant intervention (103) (10).



## CHIMIOTHÉRAPIE

Vers 1955, le taux de survie à cinq ans des tumeurs germinales du testicule métastatiques était de 12 %, et probablement la plupart des patients guéris étaient des séminomes purs.

Actuellement, la chimiothérapie induit une régression tumorale dans 80 à 100 % des cas, et une rémission complète dans 50 à 70 % des tumeurs germinales du testicule déjà traitées préalablement chirurgicalement, avec ou sans radiothérapie (34) (23).

### I - Stade I

L'usage de la chimiothérapie comme traitement complémentaire n'est pas recommandé pour les raisons suivantes :

- guérison de l'ordre de 85 % des stades I anatomo-pathologiques traités par orchidectomie, lymphadénectomie et/ou radiothérapie (161) (151).
- absence de différence significative à 3 ans concernant le taux de survie des patients de stade I et II de bon pronostic recevant une chimiothérapie complémentaire, par rapport à des patients de même stade n'en recevant pas : respectivement 93 % contre 82 % (128).
- efficacité remarquable de la chimiothérapie dans les stades avancés : sachant que la chimiothérapie peut guérir approximativement 30 % des patients présentant un stade III, et qu'elle a une meilleure efficacité sur les petites métastases, on peut estimer que le taux de survie des stades I traités par lymphadénectomie rétropéritonéale isolée, peut passer de 85-90 % à 90-95 %, en ne commençant la chimiothérapie qu'à la première évidence de métastase.

Le haut risque de récurrence chez un petit nombre de patients peut justifier son emploi ; ce sont :

- le degré d'extension locale de la tumeur qui diminue le taux de survie (envahissement funiculaire ou épидидymaire).
- la présence de choriocarcinome au niveau de la tumeur primitive.



- gestes chirurgicaux régionaux préalables tels que :
  - . biopsie tumorale
  - . ou d'orchidopexie

## II - Stade II

Il convient de distinguer les stades II de :

- bon pronostic : . nombre de ganglions, inférieur ou égal à 5
  - . taille inférieur ou égale à 2 cm
  - . négativation des marqueurs après lymphadénectomie
- des stades II de mauvais pronostic définis par les caractéristiques opposées.

### A - Deux attitudes thérapeutiques s'opposent pour les premiers :

- chimiothérapie complémentaire commencée immédiatement après lymphadénectomie,
- soit abstention, reprenant les mêmes arguments que pour l'abstention dans les stades I.

Selon VUGRIN (153), il convient de s'abstenir de chimiothérapie dans les stades II de bon pronostic, et de suivre ces patients de près tous les mois pendant la première année, avec examen clinique, radio pulmonaire et marqueurs biologiques, tous les deux mois l'année suivante.

### B - Le traitement des stades II de moins bon pronostic doit être agressif.

Le traitement optimal reste à définir. Une chimiothérapie plus simple, appliquée pendant des périodes plus courtes, de moindre morbidité et permettant encore d'obtenir des taux de survie élevés, serait un net progrès par rapport aux protocoles lourds et toxiques encore largement utilisés.



### III - Stade II de mauvais pronostic et stade III

1/ Le but du traitement chez tous les patients doit être la rémission complète, ce qui implique un traitement agressif.

Les patients ayant une rémission complète ont une chimiothérapie de consolidation.

Les patients ayant une rémission incomplète sont analysés d'un point de vue chirurgical ; deux indications opératoires peuvent être retenues :

- . régression des métastases pulmonaires à l'exception d'un nodule résidentiel isolé, ou de plusieurs nodules, dont l'exérèse est jugée réalisable, dans les limites des conditions citées plus haut.

- . persistance d'une masse tumorale rétropéritonéale, malgré, chez certains patients, un nettoyage pulmonaire complet confirmé par tomographie. L'exploration chirurgicale peut alors préciser la nature de la masse tumorale :

- tissu tumoral résiduel
- tératome mature,
- ou tissu fibreux.

2/ Les régimes chimiothérapiques actuels sont variés, chaque école essayant de mettre au point la combinaison la plus performante, avec le meilleur rapport efficacité/toxicité :

- . le MSKCC avec VUGRIN, CVITKOVIC, GOLBEY, ont essayé successivement les VAB III, IV, V, VI

- . l'INDIANA University avec EINHORN et DONOHUE, le PVB (Cisplatinum + Vinblastine + Bléomycine).

3/ Le traitement préalable à l'institution de la chimiothérapie agressive indiquée chez ces patients, joue un rôle important :

- . la radiothérapie préalable diminue très nettement le taux de rémission complète ; elle aggrave considérablement la toxicité hématologique et gastro-intestinale (44).



. tout traitement chimiothérapique préalable diminue également le taux de rémission complète (52). Ceci souligne le risque représenté par l'usage du mini VAB dans les stades I ou les stades II de bon pronostic.

En cas de récurrence pour les stades I, un taux de guérison estimé à 80 % au stade de récurrence minime, semble préférable au danger que représente l'échec du mini VAB, compte tenu de l'argument cité plus haut.

4/ L'effet secondaire majeur rencontré lors de l'usage du PVB en particulier, est la toxicité hématopoïétique due à la Vinblastine. (les patients ayant reçu une irradiation préalable ont une diminution des doses de l'ordre de 25 %).

L'infection est traitée par une antibiothérapie à large spectre, avec, par exemple, association de Carbénicilline et Céphalosporine. L'usage des aminoglycosides dans ce contexte est dangereux, du fait de la néphrotoxicité qu'il partage avec le cisplatine en particulier.

La conservation d'une diurèse importante permet de diminuer efficacement la néphrotoxicité : perfusion de 100cc/h de sérum physiologique, douze heures avant institution de la chimiothérapie, et pendant toute la durée de l'administration du cisplatine, ceci quelque soit l'ingestion liquidienne du patient.

## 5/ Résultats

a) la combinaison du PVB plus ou moins Adriamycine donne un taux de rémission complète de 60 à 70 % (44/66) avec addition de 10-15 % (9/66) de patients rendus non évolutifs par l'exérèse chirurgicale du tissu néoplasique résiduel, ce qui porte à 80 % le nombre de malades non évolutifs. Ces résultats doivent être interprétés avec la réserve suivante : ils ne sont que préliminaires et nécessitent d'être revus avec plus de recul (46)



b) Depuis 1972, plusieurs combinaisons associant Vinblastine, Actinomycine et Bléomycine ont été essayées au MSKCC dans le traitement des tumeurs germinales du testicule métastatiques.

- VAB I : Vinblastine, Actinomycine D, Bléomycine en simple injection hebdomadaire induisent 34 % de réponses complètes ou partielles (164).

- VAB II : avec l'incorporation de perfusion de Bléomycine et de petites doses de Cisplatine, 84 % des patients ont une réponse complète ou partielle. Cependant, 56 % des réponses complètes récidivent, montrant la nécessité d'une révision du protocole (23).

- VAB III : mis sur pied en 1975, comprenant deux inductions séparées de cinq à six mois, il associe sept éléments : dose importante de CDDP, dose importante de Cyclophosphamide, Bléomycine, Vinblastine, Actinomycine D, Adriamycine et Chlorambucil (33).

L'analyse récente des résultats montre une rémission complète ou partielle dans 80 % des cas avec une diminution du nombre de récidive dans le groupe des réponses complètes égale à 28 % ; la plupart d'entre elles survenant tôt, il apparaît logique de rapprocher la réinduction.

- VAB IV : débuté en 1976, il comprend trois inductions séparées de seize semaines, avec traitement d'entretien dans l'intervalle.

Les inductions sont identiques à celles du VAB III, mais la deuxième induction est dépourvue de Bléomycine. 82 % des patients ont une rémission complète (53 %) ou partielle (29 %) (154).

L'exérèse chirurgicale du tissu tumoral résiduel chez ces derniers (rémission partielle), portent le taux de rémission complète à 73 % : 53 % par chimiothérapie seule, 20 % par chimiothérapie + chirurgie tumorale résiduelle.

Seulement 17 % des patients qui ont eu une réponse complète récidivent.

- VAB V : comprenant six inductions, il était réservé aux patients de pronostic sévère.



- VAB VI : évolution directe du VAB IV, il comprend également trois inductions mais rapprochées (trois à quatre semaines, la 3e sans Bléomycine), et n'associe que cinq éléments : Cyclophosphamide, Vinblastine, Actinomycine D, Bléomycine, Cisplatinum.

L'induction initiale s'avère la partie du traitement la plus importante. Des réponses complètes sont obtenues en quelques semaines. Les inductions successives à intervalles de courte durée semblent être le moyen thérapeutique le plus efficace.

L'obtention de réponse complète rapide, permet de diminuer la chimiothérapie de consolidation : elle était de 22 à 30 mois quelque soit la durée nécessaire à obtenir une réponse maximale avec les VAB II, III, IV, elle sera écourtée au maximum avec le VAB VI (de l'ordre de neuf mois).



## PROTOCOLE THERAPEUTIQUE EN COURS AU M.S.K.C.C.

### STADE I ANATOMOPATHOLOGIQUE

Surveillance clinique , radiologique et biologique tous les deux mois après lymphadenectomie ; chimiothérapie dès la première évidence de métastase.

### STADE II ANATOMOPATHOLOGIQUE

A- Diagnostic microscopique :

Surveillance comme dans les stades I

B- Diagnostic macroscopique, exérèse complète :

Ganglions  $\leq 5, \leq 2\text{cm}$  : surveillance comme dans les stades I

Ganglions  $\geq 5, > 2\text{cm}$  : chimiothérapie après lymphadenectomie: VAB VI

"adjuvant" (forme moins agressive du VAB VI comprenant seulement 2 inductions au lieu de 3)

C- Diagnostic macroscopique, exérèse incomplète et/ou contamination per-opératoire : chimiothérapie VAB VI .

D- Diagnostic macroscopique ,non réséquable :

chimiothérapie VAB VI

### STADE III

Chimiothérapie intensive ( VAB VI ) suivie de l'exérèse chirurgicale des foyers métastatiques résiduels.

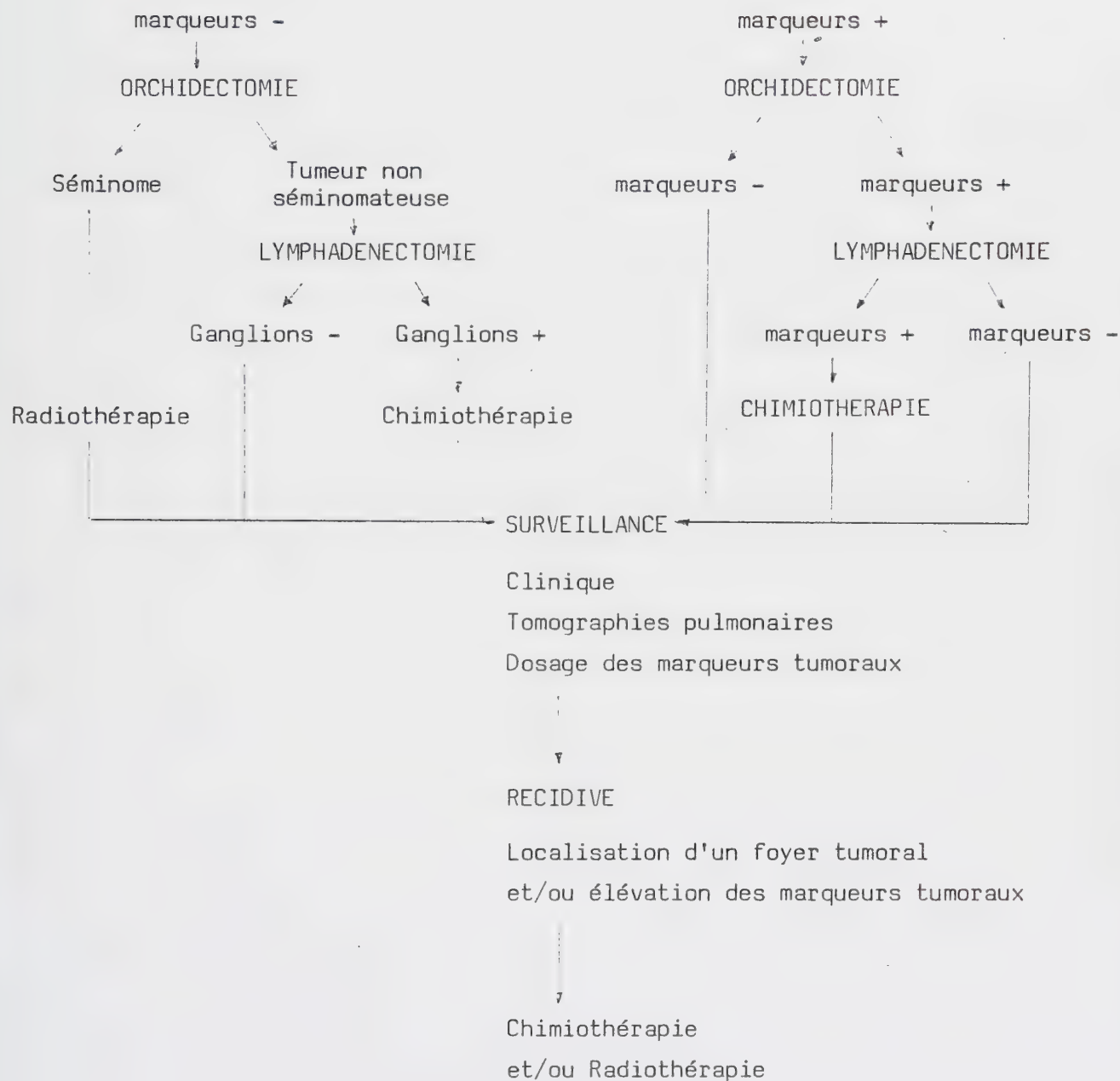


Conduite à tenir en cas d'abord inguino-scrotal impropre dans les stades I et II

- 1° - Ganglions inguinaux cliniquement négatifs, scrotum intact : surveillance clinique.
- 2° - Ganglions inguinaux cliniquement négatifs, scrotum incisé : lymphadénectomie rétropéritonéale complétée par une lymphadénectomie pelvienne et une hémiscrotoectomie ipsilatérales ; surveillance clinique des ganglions inguinaux.
- 3° - Ganglions inguinaux cliniquement positifs : lymphadénectomie rétropéritonéale complétée par une lymphadénectomie pelvienne et inguinale, ainsi qu'une hémiscrotoectomie.



TRAITEMENT des tumeurs germinales du testicule en fonction des MARQUEURS  
(protocole THEORIQUE pour les stades I et II cliniques) d'après JAVADPOUR.





DEUXIEME PARTIE

---

Expérience du Centre Léon Bérard entre 1960 et 1976



## M A T E R I E L et M E T H O D E S

Cette étude rétrospective porte sur 70 patients traités au Centre Léon Bérard entre 1960 et 1976.

La distribution des âges est la suivante :

|                |               |
|----------------|---------------|
| 15-20 ans : 8  | 41-45 ans : 5 |
| 21-25 ans : 10 | 46-50 ans : 1 |
| 26-30 ans : 24 | 51-55 ans : 1 |
| 31-35 ans : 13 | 56-60 ans : 0 |
| 36-40 ans : 5  | 61-65 ans : 1 |

Le siège de la tumeur est le testicule droit dans 56 % des cas (39/70). Dans les antécédents de ces patients, on note du point de vue médical : ectopie testiculaire 2 cas (3 %) ; atrophie testiculaire 4 cas (6 %) ; du point de vue chirurgical : herniorraphie 4 cas (6 %).

Les signes cliniques ayant permis le diagnostic sont par ordre de fréquence décroissant :

- légère augmentation de volume : 42 cas (60 %)
- douleur : 15 cas (21 %)
- tumeur de volume important : 11 cas (16 %)
- manifestations traduisant une dissémination rétropéritonéale (douleurs lombaires et abdominales) : 6 cas (8 %)
- signes généraux : 5 cas (7 %)
- gynécomastie : 1 cas ; bourse inflammatoire : 2 cas.

17 patients (24 %) présentaient soit une tumeur primaire volumineuse, soit des signes cliniques de dissémination rétropéritonéale dès le premier examen.



Le délai entre le premier symptôme et l'orchidectomie est estimé :

- moins de trois mois dans 27 cas
- entre trois et six mois dans 16 cas
- entre six et douze mois dans 10 cas.

Sur 53 patients, la moitié a évolué plus de trois mois avant le début du traitement.

L'orchidectomie, à visée diagnostique, n'a été réalisée au CENTRE LEON BERARD que chez un seul des 70 patients.

Dans 10 % des cas, le diagnostic de tumeur germinale du testicule a été fait après la réalisation, soit :

- d'une orchidectomie par voie scrotale,
- d'une biopsie par voie scrotale.

L'examen anatomo-pathologique de la tumeur révèle :

- un carcinome embryonnaire ou dysembryome immature dans 59 cas sur 70.
- un tératocarcinome ou dysembryome mixte dans 11 cas sur 70.

Sur 48 examens lymphographiques :

- 31 ont été interprétés comme négatifs, dont 5 par défaut (10 %)
- 17 ont été interprétés comme positifs dont 4 par excès (8 %).

La répartition des stades après examen anatomo-pathologique de la pièce de lymphadénectomie est la suivante :

- Stade I : 42 cas (60 %)
- Stade II : 28 cas (40 %)
  - . moins de 5 ganglions  $\leq$  2 cm : 16 cas (23 %)
  - . plus de 5 ganglions  $\geq$  5 cm, résection incomplète : 12 cas (17 %).



## METHODES THERAPEUTIQUES autres que l'orchidectomie

---

### 1/ Lymphadénectomie

Le nombre d'opérateurs différents a été de 7, deux d'entre eux totalisant la moitié des cas (DARGENT, MAYER).

La voie d'abord la plus souvent utilisée a été la voie de Chevassu modifiée par DARGENT et MAYER (61 cas ou 87 %) ; la voie médiane transpéritonéale a été pratiquée dans 9 cas (13 %).

La modification effectuée par DARGENT et MAYER (36) (37) (96) à la voie de Chevassu telle qu'elle a été décrite en 1910, est une prolongation de l'incision vers le haut avec résection de la 12<sup>ème</sup> côte, qui facilite l'abord des pédicules rénaux et des ganglions contro-latéraux, seuls les ganglions contro-latéraux paraissant envahis à l'examen macroscopique étant enlevés.

Un curage bilatéral a été réalisé toutes les fois où la voie d'abord a été médiane trans-péritonéale.

### 2/ Radiothérapie (104)

L'essentiel des stades I n'a pas eu de radiothérapie à titre complémentaire, les deux exceptions sont deux patients irradiés en dehors du Centre Léon Bérard.

64 % (18/28) des stades II ont reçu une radiothérapie complémentaire isolée ou en association avec une chimiothérapie : parmi les patients de bon pronostic, 4 d'entre eux ont reçu une irradiation limitée à un champ épigastrique, 6 autres ont reçu le traitement appliqué à une partie des stades II de moins bon pronostic, avec extension de l'irradiation à des champs iliaque médiastinal et supra-claviculaire.



### 3/ Chimiothérapie (113) (114)

L'association utilisée depuis 1963 a été :

ACTINOMYCINE D : jour 1 à 5 et 11 à 15 : 500 /jour

CYTOXAN : jour 1 à 10 : 100 mg/jour

METHOTREXATE : jour 1 à 20 : 5 mg/jour.

La première cure a été donnée avant la lymphadénectomie ou juste après. La deuxième cure un mois après ; les cures suivantes tous les trois mois.

En cas de récurrence rétro-péritonéale ou de métastase de localisation différente, la MITHRAMYCINE et depuis 1973, la BLEOMYCINE ou l'association V.A.B. (Vinblastine, Actinomycine D, Bléomycine) ont été prescrites. Aucun patient n'a reçu de CISPLATINUM.

- 60 % (25/42) des stades I ont reçu une chimiothérapie complémentaire isolée : la durée du traitement a été de 12 mois (13 cas), 18 mois (8 cas), 24 mois (2 cas) ; il a été interrompu au bout de six mois chez un malade psychiatrique.

En cours de traitement ou ultérieurement, deux patients ont à nouveau présenté une manifestation tumorale sous la forme :

- . d'une métastase pulmonaire apparue cinq mois après le début du traitement et ayant justifié l'adjonction de MITHRAMYCINE

- . d'une tumeur développée trois ans après la fin du traitement au niveau du testicule controlatéral et qui était un séminome.

- 71 % (20/28) des stades II ont eu une chimiothérapie complémentaire isolée ou associée à une irradiation.

La première cure a été donnée avant ou juste après la lymphadénectomie les suivantes tous les trois mois ; en cas d'irradiation complémentaire associée, la deuxième cure n'a été commencée qu'un mois après la fin de l'irradiation. Le traitement a été poursuivi entre un et deux ans.



|                     | Pratiquée | Non pratiquée |
|---------------------|-----------|---------------|
| Stade I             | 25 cas    | 17 cas        |
| Stade II            |           |               |
| . bon pronostic     | 14 cas    | 2 cas         |
| . mauvais pronostic | 6 cas     | 6 cas         |

4/ Répartition des combinaisons thérapeutiques complémentaires en fonction du stade

|                                         | Stade I | Stade II<br>bon pronostic | Stade II<br>mauvais pronostic |
|-----------------------------------------|---------|---------------------------|-------------------------------|
| Radiothérapie isolée                    | 2       | 2                         | 4                             |
| Chimiothérapie isolée                   | 25      | 6                         | 2                             |
| Association des deux                    | 0       | 8                         | 4                             |
| Absence de traitement<br>complémentaire | 15      | 0                         | 2                             |
|                                         | 42      | 16                        | 12                            |



## R E S U L T A T S

### I - TAUX DE SURVIE A TROIS ANS EN FONCTION DU STADE

|                            |         |      |
|----------------------------|---------|------|
| Stade I                    | (37/42) | 88 % |
| Stade II bon pronostic     | (12/16) | 75 % |
| Stade II mauvais pronostic | (4/12)  | 33 % |
| Stade II global            | (16/28) | 57 % |
| Stade I et II              | (53/70) | 75 % |

### II - TAUX DE SURVIE A TROIS ANS EN FONCTION DU TRAITEMENT ET DU STADE

|                                         | STADE I     | STADE II<br>Bon Pronostic | STADE II<br>Mauvais pronostic |
|-----------------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------------|
| Radiothérapie isolée                    | 2/2         | 1/2                       | 1/4                           |
| Chimiothérapie isolée                   | 25/25       | 3/6                       | 0/2                           |
| Association des deux                    |             | 8/8                       | 3/4                           |
| Absence de traitement<br>complémentaire | 10/15       |                           | 0/2                           |
|                                         | <hr/> 37/42 | <hr/> 12/16               | <hr/> 4/12                    |

### III - TAUX DE SURVIE A TROIS ANS EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE ET DU STADE

|                        | STADE I     | STADE II    |                |
|------------------------|-------------|-------------|----------------|
| Carcinome embryonnaire | 29/34       | 14/25       | : 43/59 (72 %) |
| Tératome               | 8/8         | 2/3         | : 10/11 (91 %) |
|                        | <hr/> 37/42 | <hr/> 16/28 |                |



IV - RESULTAT DES STADES I et II EN FONCTION DU TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE

| TRAITEMENT<br>COMPLEMENTAIRE | STADE I et II BON PRONOSTIC<br>(A) (B1) |                     | STADE II MAUVAIS PRONOSTIC<br>(B2) |                     |
|------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|
|                              | SKINNER (128)                           | CENTRE<br>L. BERARD | SKINNER (128)                      | CENTRE<br>L. BERARD |
| Absence                      | 18/22 82 %                              | 10/15 66 %          | 1/1                                | 0/2                 |
| Chimiothérapie isolée        | 28/30 93 %                              | 28/31 90 %          | 3/4 75 %                           | 0/2                 |
| Radiothérapie isolée         | 4/4                                     | 3/4                 | 3/7 43 %                           | 1/4 25 %            |
| Association des deux         | 1/1                                     | 8/8                 | 9/10 90 %                          | 3/4 75 %            |
| Totaux                       | 51/57 89 %                              | 49/58 84 %          | 16/22 73 %                         | 4/12 33 %           |

| TRAITEMENT<br>COMPLEMENTAIRE | AUTEURS                        | STADE I    | STADE II   | TOTAL     |
|------------------------------|--------------------------------|------------|------------|-----------|
| RADIOTHERAPIE<br>1962-1973   | DURAND (42)<br>Fondation Curie | 32/44 72 % | 8/16 50 %  | 40/60 66% |
| RADIOTHERAPIE<br>1959-1971   | LASSER (78)<br>Inst. G. Roussy | 12/15 80 % | 6/10 60 %  | 18/25 72% |
| Cf. + haut<br>1960-1976      | MAYER<br>Centre L. Bérard      | 35/40 88 % | 14/22 57 % | 49/62 75% |



V - TAUX DE SURVIE A TROIS ANS DES "CHEVASSU" EN FONCTION DU COTE DU SIEGE DE LA TUMEUR ET DU STADE

|             | Stade I | Stade II bon pronostic |
|-------------|---------|------------------------|
| Côté droit  | 16/18   | 6/9                    |
| Côté gauche | 16/18   | 5/5                    |

Droit : I et II bon pronostic 22/27 (81 %)

Gauche : I et II bon pronostic 21/23 (91 %)

VI - COMPLICATIONS CHIRURGICALES (5/70 - 7 %)

La mortalité opératoire a été nulle. Chacune des complications suivantes a été observée isolément une fois : en per-opératoire, plaie vasculaire grave, en post-opératoire, phlébite, abcès du poumon, péritonite, occlusion sur bride chez un patient irradié après intervention.



## D I S C U S S I O N

Le point commun aux 70 patients présentés dans cette série, est d'avoir reçu une partie de leur traitement au CENTRE LEON BERARD, que ce soit le traitement chirurgical des métastases rétropéritonéales (37/70 - 50 %) et/ou surtout le traitement complémentaire (radiothérapie et/ou chimiothérapie) dans tous les cas.

La courbe de distribution des âges présente un aspect classique avec, en particulier, un pic au niveau de la tranche d'âge 25-30 ans.

La légère prédominance du siège droit est notée.

Dans les antécédents de ces patients, on relève un nombre d'anomalies dont le pourcentage n'a rien de notoire.

Le diagnostic de tumeur a été fait chez 17 patients, soit pour tumeur primaire massive ou devant l'apparition de signes cliniques de dissémination rétropéritonéale ; Ce nombre élevé de diagnostics tardifs, reflète bien le défaut d'information des hommes jeunes concernant leurs propres gonades, dont ils ignorent une des possibilités : la cancérisation.

Alors que l'éducation de la population féminine concernant les risques de dégénérescence du sein et du col de l'utérus est assurée par une campagne organisée à l'échelon national, avec le succès que l'on sait, les tumeurs du testicule, bien que beaucoup plus rares, pourraient théoriquement bénéficier d'un succès comparable auprès de la population masculine à quelques exceptions près, présente l'énorme avantage d'être disponible à maintes reprises, tant au cours de la vie professionnelle que civique, du fait du caractère systématique et obligatoire de certains examens médicaux.



"Malheureusement", la rareté de cette tumeur ne pourra susciter et justifier, au nom de l'intérêt national, une campagne comparable : il apparaît donc fondamental d'assurer l'enseignement de la population médicale, de façon irréprochable, ou de lui rappeler ses obligations envers les patients de sexe masculin.

- Examen systématique des organes génitaux externes qui, au même titre, que le toucher rectal, doit faire partie de l'examen général chez l'homme.

- information du patient de l'intérêt d'un auto-examen mensuel de son patrimoine gonadique, le risque de cancérisation bien que faible étant réel.

Le premier examiné sera peut-être l'étudiant en médecine ou le médecin lui-même qui, dès lors, ne pourra refuser à son patient un examen normalement complet.

L'initiation de la population masculine devrait être entreprise chez tout homme jeune en âge d'activité militaire, à l'occasion de l'examen médical qu'il subit lors de son séjour au centre de sélection de sa région militaire.

L'expérience clinique d'un seul praticien dans le diagnostic des tumeurs du testicule ne peut être que statistiquement très réduite, voire nulle (de l'ordre de 2 pour 100.000 examens effectués chez des patients de sexe masculin). Ceci implique que sa mission se "limite" à suspecter une tumeur maligne du testicule devant toute anomalie de forme, de consistance testiculaire, toute orchio-épididymite insensible à 15 jours de thérapeutique infectieuse bien menée, et devant de tels tableaux, à adresser son patient à une consultation d'urologie.

Cette attitude permettra de raccourcir le délai entre premier symptôme et orchidectomie qui fut supérieur à trois mois dans la moitié des cas de cette série, et d'augmenter en théorie le nombre de guérisons de ces patients jeunes, en entreprenant leur traitement plus tôt.



Le fait que l'orchidectomie ait été réalisée au Centre Léon Bérard chez un seul des 70 patients de cette série explique que le dosage de marqueurs biologiques n'ait été pratiqué avant orchidectomie, que chez un très petit nombre d'entre eux. Aucun diagnostic rétrospectif sur coupe tissulaire n'a été pratiqué.

Omettre le dosage biologique des marqueurs avant orchidectomie, revient à se priver de l'un des meilleurs moyens de surveillance de l'évolution des tumeurs germinales du testicule :

- soit surveillance immédiate après orchidectomie : la négativation des marqueurs après orchidectomie signant l'éradication du foyer tumoral, amènera à discuter à l'avenir l'intérêt de la lymphadénectomie dans ce cas.

- soit surveillance à long terme après lymphadénectomie : l'élévation de marqueurs qui s'étaient normalisés soit après orchidectomie, soit après lymphadénectomie, signe l'existence d'un foyer tumoral évolutif, et peut amener à reprendre la chimiothérapie, même en l'absence de mise en évidence du foyer tumoral par les autres méthodes diagnostiques.

Tout chirurgien généraliste devrait avoir le réflexe de faire prélever un échantillon de sang pour dosage des marqueurs biologiques, avant toute exploration chirurgicale d'une tuméfaction testiculaire.

10 % des diagnostics ayant été fait après une voie d'abord impropre (pour la moitié d'entre eux, après 1970), il apparaît plus que jamais nécessaire de répéter l'obligation, après dosage des marqueurs biologiques, d'une voie d'abord inguinale avec ligature haute du cordon, sans vouloir faire de l'orchidectomie à visée diagnostique, un geste réservé au centre hospitalo-universitaire.

L'orchidectomie réalisée par voie inguinale, avec ligature haute du cordon et sans ouverture de la vaginale, (sans diagnostic histologique per-opératoire), est l'attitude logique qui devrait être rapidement enseignée et unanimement admise.



La réticence naturelle à ce geste amènera chaque chirurgien à en chercher les motivations conscientes ou inconscientes ; cette réflexion sera facilitée par la reconnaissance de l'aisance habituelle, presque naturelle, avec laquelle le sort de la gonade féminine est tranché ; le seul grief n'étant souvent qu'une lésion fonctionnelle.

Le terme de castration, très souvent employé à tort pour celui d'orchidectomie, est significatif de l'état d'esprit de certains opérateurs, dont l'essentiel, pour ne pas dire la totalité, est de même sexe que celui des patients.

La révision des coupes anatomopathologiques effectuées à l'extérieur du grand centre, démontre la nécessité d'une expérience solide dans ce domaine, où des orientations thérapeutiques radicalement opposées, dépendent de l'examen qui définit la composition histologique précise de la tumeur.

Il serait intéressant de savoir si la distribution particulière des différents types histologiques au sein de cette série, à savoir une nette prédominance de carcinome embryonnaire, est réelle, ou correspond plutôt à une interprétation différente selon les examinateurs, les coupes n'ayant pas toutes été revues systématiquement par le laboratoire d'anatomopathologie du Centre Léon Bérard ; les variations dues à la préparation de la pièce et au choix des coupes par des examinateurs différents, peuvent à elles seules expliquer le profil de cette distribution. Le taux de survie élevé des carcinomes embryonnaires (68 %) est un argument en faveur de la présence, parmi eux, de tératocarcinomes de meilleur pronostic.

Le pourcentage d'examens lymphographiques faussement négatifs et positifs s'inscrit dans le créneau des pourcentages d'erreurs publiées dans la littérature.

Le rapport du nombre de stade II au nombre de stade I, dans cette série de 70 cas, est de 28/42, 66 %, ce qui est élevé comparé à celui calculé sur l'ensemble des séries chirurgicales présentées dans la première partie, qui est de 56/240, 23 %.



Plusieurs explications peuvent être suggérées :

- une distribution naturellement différente
- le délai tardif du diagnostic effectué à un stade plus avancé dans la série présentée,
- des critères moins sévères dans la définition et la sélection des cas non opérables.

Le nombre important d'opérateurs ayant réalisé la lymphadénectomie rappelle la difficulté d'un seul centre à obtenir une expérience solide dans ce domaine, l'absence d'unanimité concernant le choix de la meilleure voie d'abord, est reflétée par l'usage de deux techniques dans cette série, traduisant l'attachement de l'Ecole Lyonnaise à cette voie jusqu'en 1976.

Le risque important de perte de l'éjaculation entraînée par la réalisation d'une lymphadénectomie bilatérale, ne peut être présentée comme seul argument en faveur du "Chevassu modifié" ; le choix d'un geste chirurgical moins étendu, est plutôt la preuve de la confiance accordée à la chimiothérapie largement employée dans cette série quelque soit le stade ; cette option ne va pas sans impliquer inévitablement des mois de traitement chimiothérapique à 80 % des stades I qui, en fait, guériraient sans lui, dans le seul but de contrôler les 20 % restants, pour qui il est justifié.

Alors que la lymphadénectomie bilatérale par voie trans-péritonéale semble excessive dans les stades I, le Chevassu modifié, par sa moindre morbidité, paraît "plus indiqué" dans ce stade ; toutefois, la plus faible étendue de la dissection risque de ne pas révéler la présence de ganglions microscopiquement envahis et d'amener à considérer à tort un stade II pour un stade I. La fiabilité actuelle des marqueurs est telle, que le risque de méconnaissance de métastases rétropéritonéales n'existe pas pour les tumeurs sécrétantes ; tout foyer tumoral résiduel se traduira par l'absence de normalisation des marqueurs après lymphadénectomie. Il s'agira alors d'un stade II de bon pronostic que la chimiothérapie contrôlera.

Plusieurs griefs peuvent être faits au Chevassu :

- Geste chirurgical important (comme toute lymphadénectomie rétropéritonéale), il risque d'être inutile, puisqu'il peut se révéler insuffisant chez les



patients porteurs de micrométastases ou de métastases rétropéritonéales, de nombre inférieur à 5 et de taille inférieure à 2 cm ; ces patients nécessiteront une chimiothérapie, alors qu'un geste chirurgical plus large aurait suffi à les guérir.

- Impossibilité de rattraper les "imperfections" du Chevassu par la biologie dans les tumeurs non sécrétantes. Une lymphadénectomie "parfaite" s'impose dans les 10 à 20 % des cas, où la tumeur ne produit pas de marqueurs, de même que toutes les fois où le dosage des marqueurs sera négatif après orchidectomie et sans comparaison possible du fait de l'absence de dosage avant orchidectomie. (la recherche des marqueurs sur coupe tissulaire pourra y remédier).

- Impossibilité de distinguer un stade II avec un foyer résiduel rétropéritonéal d'un stade III microscopique, devant l'association : envahissement ganglionnaire et persistance de marqueurs élevés après Chevassu.

En cette phase de transition, où le rôle diagnostique de la chirurgie semble menacé par celui des marqueurs biologiques, et où le rôle thérapeutique de la chirurgie est défié par celui de la chimiothérapie, le Chevassu occupe par rapport aux autres techniques chirurgicales une position intermédiaire, véritable compromis entre le devoir d'être efficace, et le risque représenté par vouloir l'être trop : le Chevassu offre peut-être à l'heure actuelle le meilleur rapport "efficacité"/morbidity pour les stades I cliniques du moins, négativation des marqueurs après orchidectomie et bilan radiologique complet négatif.

Dans la série présentée, le taux de survie des Stades I est de 88 %, celui des stades II de 57 %.

- 100 % (27/27) des stades I qui ont reçu, soit une chimiothérapie ou une radiothérapie complémentaire, ont une survie supérieure ou égale à trois ans.

- 66 % (10/15) seulement des stades I traités par lymphadénectomie isolée sont en vie à la même date. Le taux de survie à trois ans dans stades I traités par lymphadénectomie isolée étant de l'ordre de 80 % dans les autres publications (Cf. 1ère partie), les 66 % de cette série implique la présence au sein des stades I, de patients qui étaient en fait des stades II, soit que



l'examen anatomopathologique n'ait pas diagnostiqué la présence de ganglions envahis au sein de la pièce de lymphadénectomie, soit que le curage ait laissé en place dans la région rétropéritonéale, des ganglions envahis restés incontrôlés en l'absence de la chimiothérapie complémentaire, les ganglions controlatéraux à une tumeur droite en particulier, étant donné la plus grande fréquence naturelle de métastases controlatérales dans les tumeurs du testicule droit (116) ; Le taux de survie légèrement supérieur du testicule gauche (91 %) par rapport aux tumeurs du testicule droit (81 %) dans les stades I et II de bon pronostic de cette série, peut s'expliquer ainsi.

- le taux de survie de l'ensemble des stades II n'est que de 57 %, ce qui peut s'expliquer par la présence au sein de ce groupe, d'un nombre important de patients ayant présenté plus de cinq ganglions envahis, de taille supérieure à 2 cm, ou une résection incomplète et de pronostic plus proche de celui des stades III. L'évolution rapidement fatale de deux d'entre eux explique l'absence de traitement complémentaire dans leur cas.

Ces deux patients, entre autre, n'auraient pas été inclus dans une série chirurgicale pure ; ils auraient été éliminés par une sélection pré-opératoire plus sévère, excluant tout patient soupçonné devoir nécessiter après lymphadénectomie, un traitement "supplémentaire" radiothérapique et/ou chimiothérapique.

L'état des connaissances en chimiothérapie, en particulier, en permettant pas de définir actuellement le traitement idéal des tumeurs germinales du testicule, il importe non pas de suivre "le goût du jour", mais d'effectuer un choix et de s'y tenir. Seul ce choix permet de présenter les résultats d'une série digne de considération par son importance numérique entre autre et de contribuer à la définition commune du traitement des différentes formes des tumeurs germinales du testicule.

En conclusion, si actuellement le principe d'un traitement agressif et lourd est unanimement admis pour les stades II de mauvais pronostic et les stades III, deux attitudes semblent devoir s'opposer ultérieurement pour le traitement des stades I et des stades II de bon pronostic :



- chimiothérapie systématique après lymphadénectomie (radiothérapie associée dans les stades II) avec, pour but, d'obtenir d'emblée la guérison de tous les patients. Cette attitude était en particulier celle défendue par le Centre Léon Bérard jusqu'en 1976.

- lymphadénectomie isolée, la chimiothérapie étant réservée aux cas où elle apparaît indispensable. Les arguments du M.S.K.C.C. défendant cette attitude nouvelle sont les suivants :

- . la chimiothérapie n'est réellement justifiée que pour les 20 % des stades I et les stades II de bon pronostic qui récidiveront

- . la surveillance très étroite de ces patients est réalisable grâce à la sensibilité des méthodes disponibles, des marqueurs biologiques en particulier

- . l'efficacité de la chimiothérapie sur les stades III et les volumineuses tumeurs rétropéritonéales est remarquable.

Ces arguments incitent à alléger les protocoles d'un moyen dont les effets secondaires à long terme, sont encore mal connus ; le petit nombre de patients à encourir les risques qu'elle comporte, n'étant pas un argument pour l'usage d'une chimiothérapie exhaustive.

Depuis 1977, le protocole du Centre Léon Bérard a été modifié dans ce sens ; la position adoptée est intermédiaire entre celle qu'avait le Centre Léon Bérard jusqu'en 1976 et l'actuelle position du M.S.K.C.C.



## PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

du CENTRE LEON BERARD depuis 1977

### Stade I

Chimiothérapie : protocole de LI, demi-cure avant lymphadénectomie  
Surveillance clinique, biologique et radiologique par la suite.

### Stade II

Bon pronostic : chimiothérapie ; protocole de LI, demi-cure après  
lymphadénectomie complétant celle prescrite avant  
Cures suivantes à 1, 3, 6, 9 et 12 mois.

Mauvais pronostic : protocole V A B + Cisplatinum

### Stade III

Protocole VAB + Cisplatinum

Lymphadénectomie et/ou radiothérapie envisagée en fonction de  
l'efficacité de la chimiothérapie.

|                 |                  |       |                                                                        |
|-----------------|------------------|-------|------------------------------------------------------------------------|
| Protocole de LI | Actinomycine D   | 500   | J <sub>1</sub> à J <sub>5</sub> puis J <sub>11</sub> à J <sub>15</sub> |
|                 | Cyclophosphamide | 100mg | J <sub>1</sub> à J <sub>20</sub>                                       |
|                 | Methotrexate     | 5mg   | J <sub>1</sub> à J <sub>20</sub>                                       |

### Protocole VAB

|                          |                  |                        |
|--------------------------|------------------|------------------------|
| Induction J <sub>1</sub> | Vinblastine      | 3/124mg/m <sup>2</sup> |
|                          | Actinomycine D   | 1mg/m <sup>2</sup>     |
|                          | Cyclophosphamide | 600mg/m <sup>2</sup>   |
|                          | Bléomycine       | 20mg/m <sup>2</sup>    |

J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, J<sub>4</sub>, J<sub>5</sub>, J<sub>6</sub> Bléomycine même dose

|                |             |                      |
|----------------|-------------|----------------------|
| J <sub>7</sub> | Cisplatinum | 120mg/m <sup>2</sup> |
|----------------|-------------|----------------------|



Entretien J<sub>28</sub>

Vinblastine 4 mg/m<sup>2</sup>

Actinomycine D 1 mg/m<sup>2</sup>

Bléomycine 20 mg/m<sup>2</sup>

Cisplatine 120 mg/m<sup>2</sup>

Le traitement d'entretien débutant J<sub>28</sub> est répété toutes les trois semaines jusqu'au seuil de 300 mg pour la Bléomycine et de six injections pour le Cisplatine ; il ne comprend alors plus que l'association Vinblastine, Actinomycine D, toutes les trois semaines, pendant un an.



## CONCLUSIONS



Cette thèse rédigée à l'occasion de l'analyse de 70 cas de tumeurs germinales du testicule de type non séminomateux traités au Centre Léon Bérard entre 1960 et 1976, a permis dans un premier temps de faire un exposé détaillé des idées récentes développées dans la littérature concernant ces tumeurs, et plus particulièrement, de celles enseignées au Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York.

## I - Plusieurs points sont soulignés dans la première partie

1. - L'importance de l'examen clinique systématique des organes génitaux externes qui, au même titre que le toucher rectal, doit faire partie de l'examen général des patients de sexe masculin ; la suspicion clinique d'un cancer conduisant automatiquement à l'exploration chirurgicale.

2. - L'intérêt représenté par l'information de la population masculine du risque de cancérisation de son patrimoine gonadique qui, bien que faible, est réel ; l'enseignement de l'auto-examen génital conduira les patients à consulter plus tôt, et permettra le diagnostic de tumeur testiculaire à un stade plus précoce, améliorant ainsi l'espérance de vie d'adultes jeunes, victimes habituelles du cancer du testicule.

3. - Le rôle fondamental joué par les marqueurs biologiques qui permettent :

- de préciser la composition histologique de la tumeur dont dépendent des orientations thérapeutiques radicalement opposées.
- d'améliorer la définition du stade, ramenant les erreurs de de l'appréciation clinique à 10 %
- de poser le diagnostic de tumeur du testicule à un stade infraclinique ou le diagnostic de récurrence, chez un patient en apparente rémission devant un taux sérique élevé de marqueurs biologiques.
- de surveiller l'efficacité thérapeutique sur le volume cible tumoral par l'évolution de la courbe des taux sanguins des marqueurs :  
soit immédiatement après orchidectomie : la négativation des



marqueurs signant l'éradication du foyer tumoral, soit à long terme après lymphadénectomie : l'élévation des marqueurs qui s'étaient normalisés, soit après orchidectomie soit après lymphadénectomie, signant la présence d'un foyer tumoral.

- . d'évaluer le pronostic des tumeurs : une normalisation des taux avec une pente rapide étant favorable.

4. - La possibilité future de terminer le traitement actif de certains patients par la seule orchidectomie, du fait de l'amélioration des techniques de dosage des marqueurs.

5. - La difficulté à définir le meilleur type de lymphadénectomie ainsi que son rôle thérapeutique par rapport aux autres méthodes. Parmi toutes les techniques de lymphadénectomie utilisées, aucune n'a pu faire la preuve de sa supériorité de façon convaincante. Le raffinement progressif des techniques de définition du stade, les variations au sein des techniques chirurgicales, l'absence de standardisation des méthodes d'examen anatomo-pathologique, l'absence de sous-classification plus précise des spécimens chirurgicaux, l'usage varié de la chimiothérapie ou de la radiothérapie comme moyens thérapeutiques complémentaires, rendent futile tout effort tendant à préciser l'impact thérapeutique de la lymphadénectomie par rapport aux autres moyens.

6. - L'efficacité croissante de la chimiothérapie : le traitement optimal des différentes formes de tumeur germinale du testicule restant à définir, chaque école essaye de mettre au point la combinaison la plus performante avec le meilleur rapport efficacité/toxicité. Une chimiothérapie plus simple, appliquée pendant des périodes plus courtes, de moindre morbidité mais permettant encore d'obtenir des taux de survie élevés, serait un net progrès par rapport aux protocoles lourds et toxiques encore largement utilisés.



II - 70 cas de stade I et II traités au Centre Léon Bérard, entre 1960 et 1976 soit par lymphadénectomie isolée (Chevassu), soit en association avec radiothérapie et/ou chimiothérapie, sont rapportés dans la deuxième partie :

1. - Les résultats sont, à trois ans, : 88 % de survie pour les stades I et 57 % de survie pour les stades II ; ces résultats sont bons comparativement à ceux publiés dans la littérature. En cette période de transition, où le rôle diagnostique de la lymphadénectomie semble menacé par celui des marqueurs biologiques et où le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie est défié par l'efficacité de la chimiothérapie, le Chevassu occupe par rapport aux autres techniques chirurgicales, une position intermédiaire véritable compromis entre le devoir d'être efficace et le risque représenté par vouloir l'être trop. Le Chevassu offre peut-être à l'heure actuelle le meilleur rapport efficacité/morbidité, pour les stades I cliniques au moins (négativation des marqueurs après orchidectomie et/ou bilan radiologique complet négatif).

2. - La qualité de ces résultats associée à la sécurité conférée par la fiabilité des marqueurs ainsi qu'à l'efficacité de la chimiothérapie, autorise l'allègement des protocoles thérapeutiques : telle est l'attitude du Centre Léon Bérard qui, depuis 1977, n'emploie plus de chimiothérapie dans les stades I.

III - Toutefois, l'aboutissement de l'effort entrepris dans le traitement de ces tumeurs repose sur le respect par tout chirurgien de principes fondamentaux, dont la répartition s'avère indispensable, comme le démontre l'expérience du Centre Léon Bérard :

1. - Prélèvement d'un échantillon de sang pour dosage des marqueurs tumoraux avant toute exploration chirurgicale d'une tuméfaction testiculaire.



2. - Abord chirurgical inguinal avec ligature haute du cordon, l'orchidectomie étant décidée sur l'inspection et la palpation du testicule à travers ses enveloppes laissées intactes, sans biopsie per-opératoire confirmative.

#### IV - Les tumeurs germinales du testicule apparaissent curables :

1. - Jusqu'ici, c'est l'approche intra-institutionnelle mais interdisciplinaire associant oncologistes médicaux et chirurgicaux qui a permis cette nette progression par rapport aux autres tumeurs solides. Certains patients sont-ils excessivement traités ? L'allègement du traitement augmentant le risque de récurrence, pouvons-nous définir avec précision ce risque ?

2. - Aujourd'hui, seule une approche inter-institutionnelle nationale, voire internationale, apportera une réponse favorable à ces questions, par des études cliniques prospectives randomisées.

Le Président de la Thèse

Professeur M. MAYER

Vu : le Doyen de la Faculté de Médecine  
Alexis Carrel

Professeur R. MORNEX

Vu et Permis d'imprimer

LYON, le 22 Octobre 1979

Le Président de l'Université  
Président du Comité de Coordination  
des études médicales,

D. GERMAIN



B I B L I O G R A P H I E

---



- (1) ABELEV G.I.  
Alpha-fetoprotein as a marker of embryo-specific differentiations in normal and tumor tissues.  
Transplantation Review, 20, 137, 1974.
- (2) AMIEL J.L., CUKIER J, VACANT J. et coll.  
Les traitements actuels des cancers du testicule.  
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, n° 43, 2929-32
- (3) ASHLEY D.J.B.  
Origin of teratomas.  
Cancer, 32, 390-394, 1973
- (4) BERGSTRAND C.G. and CZAR B.  
Demonstration of new protein fraction in serum from human fetus.  
Scan. J. Clin. Lab. Invest., 8, 174-177, 1956
- (5) BIRKHEAD B.M., SCOTT R.M.  
Spontaneous regression of metastatic testicular cancer.  
Cancer, 32, 125, 1973
- (6) BLOKHIN N., LARIONOV L., PEREVODCHIKOVA N. et al.  
Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases.  
Ann NY Acad. Sci., 68, 1128-1132, 1958
- (7) BOCTOR Z.N., KUROHARA S.S., BADIB A.O. and MURPHY G.P.  
Current results from therapy of testicular tumors.  
Cancer, 24, 870-875, 1969.
- (8) BOURGEAUX C., MARTEL N., SIZARET P., GUERRIN J.  
Prognostic value of alpha fetoprotein radio immunoassay in surgically treated patients with embryonal cell carcinoma of the testis.  
Cancer, 38, 1658-1660, 1976
- (9) BOWLES W.T.  
Inguinal node metastasis from testicular tumor developing after varicocelectomy.  
J. Urol., 88, 266-267, 1962
- (10) BRACKEN R.B., JOHNSON D.E.  
Sexual function and fecundity after treatment for testicular tumors.  
Urology, 7, 35-38, 1976



- (11) BRADFIELD J.S., HAGEN R.O., YTERDAL D.O.  
Carcinoma of the testis : an analysis of 104 patients with germinal tumors of the testis other than seminoma.  
Cancer, 31, 633-640, 1973
- (12) BRAUNSTEIN G.D., VAITUKAITIS J.L., CARBONE P.P. and ROSS G.T.  
Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by neoplasms.  
Annals of Internal Medicine, 78, 39-45, 1973a.
- (13) BRAUNSTEIN G.D., McINTIRE K.R. and WALDMANN T.A.  
Discordance of human chorionic gonadotrophin and alpha fetoprotein in testicular teratocarcinomas.  
Cancer, 31, 1065, 1973b.
- (14) BRISSET J.M.  
Cancers du testicule  
Revue du Praticien, 25, 7, 1975.
- (15) BRULE G., POHREN Ch., VOISIN P.M.  
La chimiothérapie des cancers du testicule chez l'adulte.  
Conc. Med., 100, 2903-2913, 1978
- (16) BUSCH F.M., SAYEGH E.S. and CHENAULT O.V., Jr.  
Some uses of lymphangiography in the management of testicular tumors  
J. Urol., 93, 490, 1965.
- (17) BUSCH F.M., and SAYEGH E.S.  
Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics :  
a preliminary report.  
J. Urol., 89, 106-110, 1963.
- (18) CABANNE F.  
Aperçu anatomo-pathologique des tumeurs du testicule.  
Bull. Ass. Franç. Cancer, 53, 265-288, 1966
- (19) CABANNE F.  
Les dysembryomes du testicule  
Arch. Anat. Path., 22, 518-534, 1957
- (20) CASTRO J.R.  
Lymphadenectomy and radiation therapy in malignant tumors of the testicle other than pure seminoma.  
Cancer, 24, 87-91, 1969.



- (21) CHEVASSU  
Le traitement chirurgical des tumeurs du testicule.  
Rev. Chir., 4, 628-666, 1910
  
- (22) CHEVASSU  
Tumeurs du testicule.  
Bull. Soc. Chir. Paris, 36, 236, 1910.
  
- (23) CHENG E., CVITKOVIC E., WITTES R.E. et al.  
Germ cell tumors (II) : VAB II in metastatic testicular cancer.  
Cancer, 42, 2162-2168, 1978.
  
- (24) CHIAPPA S., USLENGHI C., BONADONNA G., MARONO P. and RAVASI G.  
Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas  
Surg. Gynecol. Obstet., 123, 10-14, 1966
  
- (25) CHUTE R., BARON J.A. and OLSSON C.A.  
The transverse upper abdominal "Chevron" incision in urological surgery  
Trans. Amer. Assoc. Genitourin. Surg., 29, 14-17, 1967
  
- (26) CIBERT J., PAPILLON J., DARGENT M., MONTBARBON J.F. et CHASSARD J.L.  
Les tumeurs du testicule. Etude anatomique, clinique et thérapeutique  
d'après une statistique de 140 observations.  
J. Urol. Néphrol., 65, 721-739, 1959
  
- (27) CLEMMESSEN J.  
A doubling of mortality from testic carcinoma in Copenhagen, 1943-1962.  
Acta Pathol. Microbiol. Scand., 72, 348-349, 1968
  
- (28) COLQUHOUN B., GOLD P., BARZELL W.E., OAKES D.D. and SHUSTER J.  
Metabolism of rat alpha 1-feto protein.  
Cancer Research, 34, 2296-2299, 1974
  
- (29) COMISAROW R.H., BRABSTALD H.  
Reexplorations for retroperitoneal lymph node metastases from testis  
tumors.  
J. Urol., 115, 569-571, 1976
  
- (30) COOPER J.F., LEADBETTER W.F. and CHUTE R.  
The thoracoabdominal approach for retroperitoneal gland dissection :  
its application to testis tumor.  
Surg. Gynecol. Obstet., 90, 486-496, 1950.



- (31) CUNEO B.  
Note sur les lymphatiques du testicule.  
Bull. Soc. Anat. (Paris), 76, 105-110, 1901
- (32) CVITKOVIC E., WITTES R., GOLBEY R. and KRAKOFF I.H.  
Primary combination chemotherapy (Vab II) for metastatic or unresectable germ cell tumors.  
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 16, 174, 1975
- (33) CVITKOVIC E., HAYES D., GOLBEY R.  
Primary combination chemotherapy (Vab III) for metastatic or unresectable germ cell tumors.  
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 17, C-237, 1976
- (34) CVITKOVIC E., CHENG E., WHITMORE W. et al.  
Germ cell tumor chemotherapy update.  
Proc. Am. Soc. Clin. Onc., 18, 324, 1977.
- (35) DAMJANOV I and SOLTER D.  
Experimental teratomata.  
Current topics in Pathology, 59, 69-130, 1974
- (36) DARGENT M., MAYER M.  
Valeur de l'opération de Chevassu dans le traitement des cancers du testicule.  
Bull. Cancer, 53, 3, 289-296, 1966
- (37) DARGENT M., MAYER M.  
Indication de la chirurgie d'exérèse ganglionnaire dans les tumeurs malignes du testicule  
J. Urol. Nephrol., 74, 547-554, 1968
- (38) DARGENT M., PAPILLON J., CHASSARD J.L.  
Lymphographie et cancer  
Gaz. Med. France, 75, 6299-6312, 1968
- (39) DIXON F.J., and MOORE R.A.  
Testicular tumors - A clinicopathological study  
Cancer, 6, 427-454, 1953
- (40) DONOHUE J.P.  
Retroperitoneal lymphadenectomy. The anterior approach including bilateral surrenal-hilar dissection.  
Urol. Clin. North Am., 4, 509-521, 1977



- (41) DOWD J.B., CHUTE R., WEINERT S.D.  
Retroperitoneal lymph node dissection for testicular tumors  
J. Urol., 81, 448-456, 1959.
- (42) DURANT J.C., BARRAT F.  
Le curage ganglionnaire dans les tumeurs du testicule. Technique  
et résultats.  
Ann. Urol, 11, 25-37, 1977
- (43) EARLE M.A., KAPLAN H.S.  
Supervoltage radiation therapy of the testicular tumors.  
Amer. J. Roent., Rad. Ther. & Nuc. Med., Vol CXVII, 653-666, 1973
- (44) EINHORN L.H., DONOHUE J.P.  
Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer  
J. Urol., 117, 65-69, 1976
- (45) EINHORN L.H., DONOHUE J.P.  
Cis-Diamminedichlorophatinum, vinblastine and bleomycin combination  
chemotherapy in disseminated testicular cancer.  
Ann. Intern. Med., 87, 293-298, 1977
- (46) EINHORN L.H., DONOHUE J.P.  
Combination chemotherapy in disseminated testicular cancer  
Oncology, 6, 87-93, 1979
- (47) FRIEDMAN N.B., and MOORE R.A.  
Tumors of the testis. A report of 922 cases.  
Mil. Surg., 99, 573-593, 1946
- (48) FRIEDMAN N.B.  
The comparative morphogenesis of extragenital and gonadal teratoid  
tumors.  
Cancer, 4, 265, 1951
- (49) GAILLARD J.A.  
Tumeurs germinales du testicule  
Nouv. presse Med., 5, 203-206, 1976
- (50) GILBERT J.B. and HAMILTON J.B.  
Incidence and nature of tumors in atrophic testes  
Surg. Gynec. Obstet., 71, 731, 1940



- (51) GOLBEY R.B.  
The place of chemotherapy in the treatment of testicular tumors  
JAMA, 213, 101-106, 1970
- (52) GOLBEY R.B., THOMAS F.R., VUGRIN D.  
Chemotherapy of metastatic germ cell tumors  
Seminars in Oncology, 6, 82-85, 1979
- (53) GOTTESMAN J.E., SAMPLE W.F., SKINNER D.G. et al.  
Diagnostic ultrasound in the evaluation of scrotal masses.  
J. Urol., 118, 601-603, 1977
- (54) GRAHAM S. and GIBSON R.W.  
Social epidemiology of cancer of the testis  
Cancer, 29, 1242-1249, 1972
- (55) GRASSET D.  
Les tumeurs du testicule  
Presse Med., 71, 921-924, 1963
- (56) GULLEY R.M., KOWALSKI R., NEUFOFF Z.F.  
Familial occurrence of testicular neoplasms : a case report  
J. Urol. (Baltimore) 112, 620-622, 1975.
- (57) GUTHRIE J. and GUTHRIE O.A.  
Embryonal carcinomas in Syrian hamsters after intratesticular  
innoculation of zinc chloride during seasonal testicular growth.  
Cancer Res., 34, 2613-2614, 1974
- (58) HAJDU S.I., HAJDU E.O.  
Cytopathology of Sarcomas and Other Nonepithelial Malignant Tumors.  
Philadelphia, W.B. Saunders, 1976.
- (59) HAJDU S.I., FOGH J.  
The nude mouse as a diagnostic tool in human tumor research in Fogh J  
(ed.) : the nude mouse in experimental and clinical research.  
New York, Academic Press (in Press).
- (60) HINMAN F.  
The operative treatment of tumors of the testicle.  
JAMA, 63, 2009-2015, 1914



- (61) HOGAN B., FELLOWS M., AVNER P. et al.  
Isolation of a human teratoma cell line which expresses F9 antigen.  
Nature, 270, 515-518, 1977
- (62) HOLDEN S., BERNARD O., ARTZT K. et al.  
Human and mouse embryonal carcinoma cells in culture share an embryonic antigen (F9).  
Nature, 270, 518-520, 1977.
- (63) HONG W.K., WITTES R.E., HAJDU S.I. et al.  
The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors  
Cancer, 40, 2987-2992, 1977
- (64) HONORE L.H., MOLONEY P.J.  
Malignant germ cell tumor of the testis : spontaneous regression of pulmonary metastases with 7-year survival.  
J. Urol., 116, 116, 383-384, 1976
- (65) HUSSEY D.H., LUK K.H., JOHNSON D.E.  
The role of radiation therapy in the treatment of germinal cell tumors of the testis other than pure seminoma.  
Radiology, 123, 175-180, 1977.
- (66) JAMIESON J.K., and DOBSON J.F.  
The lymphatics of the testicle.  
Lancet I, 493-495, 1910.
- (67) JAVADPOUR N., MacINTIRE K.R., WALDMANN R.A. et al.  
The role of radioimmunoassay of serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the intensive chemotherapy and surgery of metastatic testicular tumor.  
J. Urol., 119, 739, 1978.
- (68) JOHNSON D.E. and MORNEAU J.E.  
Bilateral sequential germ cell tumors of testis.  
Urol., 4, 567-570, 1974
- (69) JOHNSON D.E., APPELT G., SAMUELS M.L. et al.  
Metastases from testicular carcinoma. Study of 78 autopsied cases  
Urology, 8, 234-239, 1976
- (70) JOHNSON D.E., BRACKEN R.B. and BLIGHT E.M.  
Prognosis for pathologic stage I non-seminatous germ cell tumors of the testis managed by retroperitoneal lymphadenectomy.  
J. Urol., 116, 63-65, 1976.



- (71) JOHNSON K., WALLACE S., JING B.S. et coll.  
Changes in the lymphatic dynamics after retroperitoneal lymph node dissection.  
J. Urol., 118, 814-818, 1977
- (72) KEDIA K.R., MARKLAND C., FRALEY E.E.  
Sexual function after high retroperitoneal lymphadenectomy.  
Urol. Clin. North Am., 4, 523-528, 1977
- (73) KELLER A.Z.  
Testicular cancers in blacks and whites by cell types, laterality, survivorship and age.  
J. Nat. Med. Assoc., 66, 49-52, 1974
- (74) KEOGH B., HORESHCHYSHYN M.M., MORRE R.H., MERRIN C.E., and MURPHY G.P.  
Urinary gonadotropins in management and prognosis of testicular tumor.  
Urol. V, 496-503, 1975
- (75) KIRSCHNER M.A., CHOHEN F.B. and JESPERSEN D.  
Estrogen production and its origin in men with gonadotropin-producing neoplasms.  
Jour. Clin. Endo. and Met., 39, 112-118, 1974
- (76) KLEINSMITH L.J., PIERCE G.B.  
Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells.  
Cancer Res., 24, 1594-1552, 1964
- (77) KOZAKIEWICH H., HAJDU S.I., BEATTIE E.J.  
Human germ cell tumors in nude mice.  
Am. J. Clin. Pathol. (in press)
- (78) LASSER Ph., MICHEG., LACOURS J. et coll.  
Place du curage lombo-aortique dans le traitement des dysembryomes testiculaires.  
Ann. urol., 1977, 11, 21-24.
- (79) LEWIS L.G.  
Testis tumors : report on 250 cases  
J. Urol., 59, 763, 1948
- (80) LALANNE C.M.  
Radiotherapy of testicular cancer.  
XIth International Cancer Congress. Florence, 1974



- (81) LEMAIRE Ph. (1976)  
La cellulo-lymphadénectomie lombo-aortique dans les dysembryomes testiculaires.  
Thèse, Reims.
- (82) LI M.C., HERTZ R., SPENCER D.B.  
Effect of Methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 93, 361-366, 1956
- (83) LI M.C., HERTZ R., BERGENSTAL C.M.  
Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and pure antagonists.  
N. Engl. J. Med., 259, 66-74, 1958
- (84) LI M.C., WHITMORE W.F., GOLBEY R. and GRABSTAL H.  
Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis.  
J. Amer. Med. Assoc., 174, 1291-1299, 1960
- (85) LINGREN M.  
Metastases in malignant tumors of the testis.  
Acta Chir. Scand., 101, 127-135, 1951
- (86) LIPWORTH L. and DAYAN A.D.  
Rural preponderance of seminoma of the testis.  
Cancer, 23, 1119-1121, 1969.
- (87) MAIER J.G. and SULAK M.H.  
Radiation therapy in malignant testis tumors. Part I: seminoma  
Cancer, 32, 1217-1226, 1973
- (88) MAIER J.G. and SULAK M.H.  
Radiation therapy in malignant testis tumors. Part II : carcinoma.  
Cancer, 32, 1217-1226, 1973
- (89) MAIER J.G., MITTEMEYER B.  
Carcinoma of the testis  
Cancer, 39, 981-986, 1977
- (90) MALLIS N. and PATTON J.F.  
Transperitoneal bilateral lymphadenectomy in testis tumor.  
J. Urol., 80, 501-503, 1958



- (91) MARKLAND C., KEDIA K, FRALEY E.E.  
Inadequate orchiectomy for patient with testicular tumors.  
JAMA, 224, 1025-1026, 1973
- (92) MARKLAND C.  
Special problems in managing patients with testicular cancer.  
Urol. Clin. North Am., 4, 427-451, 1977
- (93) MARTIN G.R.  
Teratocarcinoma as a model system for the study of embryogenesis and neoplasia.  
Cell, 5, 229-243, 1975
- (94) MARTINI N., GOLBEY R.B., HAJDU S.I. et al.  
Primary mediastinal germ cell tumors.  
Cancer, 33, 763-769, 1974
- (95) MARTINI N., McCORMACK P.M., BAINS M. S. et al.  
Surgery for solitary and multiple pulmonary metastases.  
NY State J. Med., 78, 1711-1714, 1978
- (96) MAYER M.  
Les tumeurs malignes du testicule  
Lyon Chirurgical, tome 73/3, 228-232, 1977
- (97) MERRIN C.E., TAKITA H.  
Cancer reductive surgery. Report on the simultaneous excision of abdominal and thoracic metastases from widespread testicular tumors.  
Cancer, 42, 495-501, 1978
- (98) MOST R.  
Über maligne Hodengeschwulste und ihre metastaden.  
Virchow's Arch (Pathol. Anat), 154, 138-175, 1898
- (99) MOSTOFI F.K.  
Testicular tumors : epidemiologic, etiologic, and pathologic features  
Cancer, 32, 1186-1200, 1973
- (100) MORRISON A.S.  
Cryptorchidism, hernia, and cancer of the testis  
J. Nat. Cancer Instit., 56, 731-733, 1976



- (101) MUSTACCHI P., MILLMORE D.  
 Racial and occupational variations in cancer of the testis :  
 San Francisco, 1956-1965  
 J. Nat. Cancer Instit., 56, 717-720, 1976.
- (102) NAGAMATSU G.R.  
 New extra-peritoneal approach for bilateral retroperitoneal lymph  
 node dissection in testic tumor  
 J. Urol., 90, 588-590, 1963
- (103) ORECKLIN J.R., KAUFMAN J.J., THOMPSON R.W.  
 Fertility in patients treated for malignant testicular tumors.  
 J. Urol., 109, 293-295, 1973
- (104) PAPILLON J., DARGENT M., MONTBARBON J.F., CHASSARD J.L.  
 Le traitement des tumeurs du testicule, bases anatomo-cliniques d'après  
 une statistique de 140 observations.  
 J. Radiol. Electrol., 1959, 40, 6-7, 368-376
- (105) PAPILLON J., DARGENT M.  
 Intérêt de la lymphographie au Lipiodol ultra fluide dans les tumeurs  
 du testicule.  
 J. Urol., 1963, 69, 9, 512-518
- (106) PATTILLO R.A., HUSSA R.O., HUANG W.Y., DELFS E. and MATTINGLY R.F.  
 Estrogen production by trophoblastic tumors in tissue culture.  
 J. Clin. End. and Met., 34, 59-61, 1972
- (107) PECKHAM M.J. and McELWAIN T.J.  
 Radiotherapy of testicular tumors.  
 Proc. Of the Royal Soc. of Med., 67, 300-303, 1974
- (108) PEYRON A.  
 Faits nouveaux relatifs à l'origine et à l'histogénèse des embryomes  
 Bull. Ass. Franç. Cancer, 28, 658-681, 1939
- (109) PIERCE G.B., DIXON F.J., and VERSEY E.L.  
 Teratocarcinogenic and tissue forming potentials of the cell types  
 comprising neoplastic embryoid bodies.  
 Lab. Invest., 9, 583, 1960.
- (110) PIERCE G.B., Jr. and BEALS T.F.  
 The ultrastructure of primordial germinal cells and fetal testes and of  
 embryonal carcinoma cells in mice.  
 Cancer Res., 24, 1553-1567, 1964



- (111) PIERCE G., STEVENS L.C. and NAHASE P.K.  
Ultrastructural analysis of the early development of teratocarcinomas.  
J. Nat. Cancer Instit., 39, 755-773, 1967
- (112) PIERCE G.B.,  
Teratocarcinoma : introduction and perspectives. In Teratomas and  
Differentiation.  
Academic Press Inc., 3-12, 1975
- (113) POMMATAU E., BRUNAT M., CHASSARD J.L., MAYER M.  
The value of chemotherapy in the treatment of testicular  
dysembryoplastic tumors.  
J. of Surg. Oncol., 8, 211-215, 1976
- (114) POMMATAU E., BRUNAT M.  
Cure of metastatic tumors by chemotherapy  
Europ. J. Cancer, 12, 1976
- (115) QUIVEY J.M., FU K.K., HERZOG K.A. et al.  
Malignant tumors of the testis : analysis of treatment results and  
sites and causes of failure.  
Cancer, 39, 1247-1253, 1977
- (116) RAY B., HAJDU S.I., and WHITMORE W.F., Jr  
Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular  
germinal tumors.  
Cancer, 33, 340-348, 1974
- (117) ROBERTS J.B.  
Excision of the lumbar lymphatic nodes, and spermatic vein in malignant  
disease of the testicle.  
Ann. Surg., 36, 539, 1902
- (118) ROSWIT B., SORRENTINO J., YALOW R.  
The use of radioactive phosphorus ( $P^{32}$ ) in the diagnosis of  
testicular tumors : a preliminary report.  
J. Urol., 63, 724-728, 1950
- (119) ROUVIERE H.  
Anatomie des lymphatiques de l'homme.  
Paris, Mason et Cie, 1932.
- (120) SAMUELS M.L., HOLOYE P.Y. and JOHNSON D.E.  
Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular  
neoplasms.  
Cancer, 36, 318-326, 1975



- (121) SAYEG E., BROOKS T., SACHER E. and BUSCH F.  
Lymphangiography of the retroperitoneal lymph nodes through the inguinal route.  
J. Urol., 95, 102-107, 1966
- (122) SHARMA K.C., GAETA J.F., BROSS I.D., MOORE R.H., and MURPHY G.P.  
Testicular tumors.  
N.Y. State J. Med., 72, 2421-2425, 1972
- (123) SILVAY O., YAGODA A., WITTES R., WHITMORE W.F., and GOLBEY R.B.  
Treatment of germ cell carcinomas with a combination of actinomycin D, Vinblastine and Bléomycine.  
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 14, 68, 1973
- (124) SILVERBERG E. and HOLLEB A.I.  
Cancer statistics - 1972  
Cancer, 22, 2-20, 1972
- (125) SKAKKEBAEK N.E.  
Atypical germ cells in the adjacent "normal" tissue of testicular tumors.  
Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A), 83, 127-130, 1975
- (126) SKAKKEBAEK N.E.  
Possible carcinoma in-situ of the testis  
Lancet, 776, 516-517, 1972
- (127) SKINNER D.G. and LEADBETTER W.F.  
The surgical management of testis tumors.  
J. Urol., 106, 84-93, 1971
- (128) SKINNER D.G.  
Non-seminomatous testis tumors : a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities.  
J. Urol., 115, 65-69, 1976.
- (129) SKINNER D.G., LEADBETTER W.F., WILKINS E.W.  
The surgical management of testis tumors metastatic to the lung : a report of 10 cases with subsequent resection of from one to seven pulmonary metastases.  
J. Urol., 105, 275-282, 1971
- (130) SMITH A.G., POWELL L.  
Genesis of teratomas of the testis. A study of normal and zinc injection of roosters.  
Amer. J. Path., 1957, 33, 653-669.



- (131) SPENCE C.R., SOLOMON H.D., AGEE R.E. et coll.  
Chylous ascities : an unusual complication following retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor.  
J. Urol., 1117, 676-677, 1977
- (132) STAUBITZ W.J., MAGOSS I.V., OBERKIRCHEI O.J., LENT M.H., MITCHELL F.S. and MURPHY W.T.  
Management of testicular tumors  
JAMA, 166, 751-758, 1958
- (133) STAUBITZ W.J., EARLY K.S., MAGOSS I.V. and MURPHY G.P.  
Surgical management of non-seminomatous germinal testes tumors  
Cancer, 32, 1206-1211, 1973
- (134) STEVENS L.C., and HUMMEL K.P.  
A description of spontaneous congenital testicular teratomas in strain 129 mice.  
J. Nat. Cancer Inst., 18, 719-747, 1957
- (135) STEVENS L.C.,  
Testicular teratomas in fetal mice.  
J. Nat. Cancer Inst., 28, 247-268, 1962
- (136) STEVENS L.C.  
Experimental production of testicular teratomas in mice  
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 52, 654-661, 1964
- (137) STEVENS L.C.  
Origin of testicular teratomas from primordial germ cells in mice.  
J. Nat. Cancer Inst., 38, 549-552, 1967
- (138) STEVENS L.C.  
The development of transplantable teratocarcinomas from intra-testicular grafts of pre and post-implantation mouse embryos.  
Develop. Biol., 21, 364-382, 1970
- (139) STEVENS L.C.  
A new inbred subline of mice (129/ter Sv) with a high incidence of spontaneous congenital testicular teratomas.  
J. Nat. Cancer Inst., 50, 235-242, 1973
- (140) TAKITA H., MERRIN C., DIDOLKAR M.S. et al.  
The surgical management of multiple lung metastases.  
Ann Thorac. Surg., 24, 359-364, 1977



- (141) TALERMAN A., KAALEN J.G.A.H., FOKKENS W.  
Rural preponderance of testicular neoplasms.  
Brit. J. Cancer, 29, 176-178, 1974
- (142) TALERMAN A.  
The incidence of yolk sac tumor (endodermal sinus tumor) elements  
in germ cell tumors of the testis in adults.  
Cancer, 36, 211-215, 1975
- (143) TALERMAN A. and DEEMANE J.F.M.  
Gonadoblastoma associated with embryonal carcinoma in an  
anatomically normal man.  
J. Urol., 113, 355-359, 1975
- (144) TAVEL F.R., OSIUS T.G., PARKER J.W., GOODFRIEND R.B., McGONINGLE D.J.,  
JASSIE M.P., SIMMONS E.L., TOBENLSIN M.I. and SHULTY J.W.  
Retroperitoneal lymph node dissection  
J. Urol., 89, 241-245, 1963
- (145) TEILUM G.  
Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Comparative morphoge-  
nesis of the so-called mesonephroma ovarii (Schiller) and extra  
embryonic (yolk sac allantoic) structures of the rat's placenta.  
Cancer, 12, 1092-1105, 1959
- (146) TEILUM G., ALBRECHTSEN R. and NORGAARD-PEDERSEN R.  
Immunofluorescent localization of alpha fetoprotein synthesis in  
endodermal sinus tumor (Yolk sac tumor).  
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect., 1 82, 586-588, 1974
- (147) TEILUM G., ALBRECHTSEN R. and NORGAARD-PEDERSEN B.  
The histogenetic embryologic basis for reappearance of alpha-fetoprotein  
in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratomas.  
Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A, 83, 80-86, 1975
- (148) TSUCHIDA Y., URANO Y., ENDO Y., OHMI K., HASHIZUME K; SAITO S.,  
ISHIDA M. and HASEGAWA H.  
A study on alpha fetoprotein and endodermal sinus tumor.  
J. Ped. Sur., 4, 501-506, 1975
- (149) TYRELL C.J. and PECKHAM M.J.  
The response of lymph node metastases of testicular teratoma to  
radiation therapy.  
Brit. J. Urol., 48, 363-370, 1976.



- (150) VAITUKAITIS J.L., BRAUNSTEIN G.D., and ROSS G.T.  
A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotrophin in the presence of human luteinizing hormone.  
Am. J. Obstet and Gynecol., 113, 751-758, 1972
- (151) VAN DER WERF-MESSING B.  
Radiotherapeutic treatment of testicular tumors  
Inter. J. Rad. Onc. Biol. Phys., 1, 235-248, 1976
- (152) VUGRIN D., CVITKOVIC E., WHITMORE W.F. et al.  
Prophylactic chemotherapy of testicular germ cell carcinomas (non seminomas) stage II, following orchiectomy and retroperitoneal dissection.  
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 19, 352, 1978
- (153) VUGRIN D., CVITKOVIC E., WHITMORE W.F., GOLBEY R.B.  
Adjuvant chemotherapy in resected non seminomatous germ cell tumors of testis : stage I and II  
Seminars in Oncology, Vol. 6, 1, 94-98, 1979.
- (154) VUGRIN D., CVITKOVIC E., CHENG E., GRABSTALD H., GOLBEY R.B.  
Chemotherapy of testicular carcinoma with VAB IV.  
Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 20, 338, 1979
- (155) VULLIEZ J.G.  
La lymphographie dans les cancers du testicule : confrontation anatomo-clinique dans les dysembryomes.  
Lyon, 1979.
- (156) WAHLGVIST L., HULTEN L. and ROSENCRAFT M.  
Normal lymphatic drainage of the testis studied by funicular lymphangiography.  
Acta Chir. Scand., 132, 454-465, 1966.
- (157) WALSH P.C., KAUFMAN J.J., COULSON W.F., and GOODWIN W.E.  
Retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors.  
J. Amer. Med. Assoc., 217, 309-312, 1971
- (158) WETTLAUER J.N.  
Stage III germinal testis tumor : aggressive approach  
J. Urol., 116, 593-597, 1976
- (159) WILLIS G.W., HAJDU S.I.  
Histologically benign teratoid metastasis of testicular embryonal carcinoma. Report of five cases.  
Am. J. Clin. Pathol., 59, 338-343, 1973.



- (160) WHITMORE W.F.

Some experiences with retroperitoneal lymph node dissection and chemotherapy in the management of testis neoplasms  
Brit. J. Urol., 34, 436-447, 1962

- (161) WHITMORE W.F.

Germinal tumors of the testis.  
In Proceedings of the Sixth National Cancer Conference.  
Philadelphia, J.B. Lippincott, 347-355, 1968.

- (162) WHITMORE W.F.

Germinal testis tumors in adults.  
In Proceedings of the Seventh National Cancer Conference,  
Philadelphia, J.B. Lippincott, 793-801, 1973.

- (163) WHITMORE W.F.

Surgical treatment of adult germinal testis tumors  
Seminars in Oncology, Vol. 6, 55-68, 1979

- (164) WITTES R.E., YAGODA A., SILVAY O., MCGILL, WHITMORE W.F.,  
KRAKOFF I.W., and GOLBEY R.B.

Chemotherapy of germ cell tumors of the testis.  
Cancer, 37, 637-645, 1976

- (165) WITUS W.S., SLOSS J.H., VALK W.L.

Inguinal node metastasis from testicular tumors developing after  
orchiopexy.  
J. Urol., 81, 669-671, 1959.

- (166) YOUNG P.G., MOUNT B., FOOTE F.W. and WHITMORE W.F.

Embryonal adenocarcinoma in the prepubertal testis. A clinicopathologic  
study of 18 cases.  
Cancer, 26, 1065-1075, 1970.









